FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° 122

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GERMAINE PICHOT

Ancien Interne pr. des Hôpitaux de Paris

Née à Poitiers, le 21 Février 1898

VALEUR ET DURÉE DE L'IMMUNITÉ OBTENUE PAR LA VACCINATION AVEC L'ANATOXINE DE RAMON

Président : M. ACHARD, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1930

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 P

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° .....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GERMAINE PICHOT

Ancien Interne pr. des Hôpitaux de Paris

Née à Poitiers, le 21 Février 1898

VALEUR ET DURÉE DE L'IMMUNITÉ OBTENUE PAR LA VACCINATION AVEC L'ANATOXINE DE RAMON

Président : M. ACHARD, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1930

LE DOYEN . . . . . M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZAR
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGES EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgic.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
MOURE	Pathologie chirurgic.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologiq.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale	METZGER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédiqu chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

AUX MIENS

A MES AMIS

A M. le Professeur ACHARD

Professeur de clinique médicale
Médecin de l'hopital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Institut

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, avec l'expression de notre respectueuse gratitude.

A M. le Professeur agrégé Robert DEBRÉ

Médecin de l'hopital Beaujon

Qui nous a inspiré et guidé au cours de ce travail, faible témoignage de notre affection et de notre profonde reconnaissance.

A M. G. RAMON

Chef de service a l'Institut Pasteur

Qui nous a conseillé et beaucoup aidé dans ces recherches.

Remerciements. Gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE RENNES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat

1924. M. le Docteur DUJARIER.

1925. M. le Docteur GUINON (*in memoriam*).
M. le Docteur GRENET.

1926. M. le Docteur COURCOUX.

Internat provisoire

1927. M. le Docteur FUNCK BRENTANO.
M. le Professeur agrégé MOREAU.

M. le Professeur agrégé Robert DEBRÉ.

M. le Professeur ACHARD.

1929 M. le Docteur AVIRAGNET.
M. le Docteur APERT.

A M. le Docteur ROUHIER, chirurgien des hopitaux.

A MM. les Docteurs LEVÊQUE, BOULIN, médecins des hopitaux.

A M. le Professeur agrégé ECALLE, accoucheur des hopitaux.

A MM. les Docteurs BIDERMANN et SEMELAIGNE, anciens internes des hopitaux.

Historique

L'histoire de la vaccination antidiphtérique présente trois étapes.

Dans une première, à la suite des travaux expérimentaux de Beyring et de Roux, on essaie l'immunisation de l'homme par l'introduction dans son organisme de petites doses de toxine diphtérique ; mais l'ère véritable de la vaccination humaine s'ouvre avec la découverte de von Behring en 1913 ; ce savant emploie les mélanges de toxine-antitoxine. Enfin, en 1923, Ramon découvre l'anatoxine.

*
* *

A chacune de ces périodes un grand nombre de chercheur apportent leur contribution.

Depuis les travaux de Roux, on sait que le cheval, sous l'influence d'injections répétées de doses mortelles de toxine diphtérique, produit de grosses quantité d'antitoxine. C'est là le point de départ des recherches faites chez l'homme.

Djergowski en 1902, s'injectant de petites quantités de diphtérine, puis plus tard introduisant dans

les fosses nasales d'un certain nombre de sujets des tampons imbibés de toxine diphtérique, prouve l'existence d'antitoxine dans le sang de ces individus.

En 1911, Blumenau confirme ces résultats.

Petruschky, en 1912, préconise la vaccination à l'aide de frictions avec une pommade contenant des bacilles diphtériques en suspension.

Plus récemment, Opitz, Bauer, Bieber démontrent la possibilité d'immuniser l'enfant en lui injectant des doses répétées de toxine diluée.

En présence des dangers de cette méthode, on s'applique à rendre innoffensive la toxine des vaccins, soit en la dégradant par des procédés physico-chimiques, soit en la neutralisant par l'addition d'antitoxine.

Des essais sont d'abord faits chez l'animal. Babès, en 1895, immunise des cobayes à l'aide d'injections de toxine iodée.

Nikanorow, Madsen et Dreyer, vaccinent des animaux par un mélange toxine-antitoxine.

Dès 1896, Park immunise des chevaux au moyen de toxine surneutralisée par l'antitoxine, mais c'est seulement en 1905 qu'il applique la méthode des injections toxine-antitoxine aux chevaux destinés à fournir le sérum antidiphtérique.

Théobald Smith, 1909, immunise des cobayes.

Le 6 mai 1913, von Behring, le premier, immunise l'homme à l'aide d'un mélange toxine-antitoxine.

En 1914, von Behring annonce que 7.000 vaccinations ont été faites avec succès par son TA.

Hahn prouve l'existence d'antitoxine dans le sérum sanguin de 36 sur 40 des individus vaccinés.

Aux Etats-Unis d'Amérique, Park et ses collaborateurs qui, à l'époque de la première communication de von Behring, poursuivent indépendamment de lui, l'étude de l'immunisation antidiphtérique active au moyen de TA, font dès la fin de 1913, de très nombreuses injections aux enfants des écoles de New-York. Le mélange TA est préparé selon des données personnelles car von Beyring n'a jamais fait connaître la composition exacte de son produit. Des modifications successives sont d'ailleurs apportées au vaccin Ide Behring elles portent sur la proportion des deux constituants du mélange que l'on rend strictement neutre, légèrement toxique, et surtout très légèrement antitoxique (Bauer, Scholz, Bieber, Kassowitz, Lœwenstein, Busson, Opitz).

En France, les essais de vaccination sont plus tardifs. En 1921, Rohmer et R. Lévy vaccinent à Strasbourg avec le vaccin de Behring. A Paris, à partir de 1919, J. Renault et P. P. Lévy font quelques essais d'immunisation par mélange TA *surneutralisé*, mais en 1923 Ramon découvre l'anatoxine et depuis cette date le nombre des vaccinations dépasse un million.

Moyens de Vaccination Actuellement Employés

Les graves dangers auxquels expose la vaccination à l'aide de toxine diphtérique diluée ont complètement fait abandonner la méthode.

Quelques essais d'immunisation antimicrobienne ont été tentés. Ils sont peu nombreux, on ne peut encore juger des résultats.

Actuellement, il existe deux grandes méthodes de vaccination antidiphtérique, dont la répartition est en quelque sorte géographique :

1°) Les mélanges TA qui peuvent être :

a) neutralisés,

b) sous neutralisés,

c) hyperneutralisés,

auxquels il faut joindre le mélange TAF.

2°) L'anatoxine de Ramon.

Méthodes employées dans les pays germaniques.

Behring, après des retouches successives, prépara un mélange toxine-antitoxine contenant un lé-

ger excès de toxine. Dans son mélange TA VI, l'excès de toxine était de 100 doses LN, dans son mélange TA VII l'excès de toxine atteignait 1000 LN (LN sont les initiales des mots *limes necrosis*, c'est-à-dire la dose limite nécessaire pour produire chez le cobaye inoculé, dans la peau, une petite escarre).

Mode d'emploi de la TA de Behring. On commence par des injections intra cutanées de 0 cc. 1 d'une dilution de l'un des deux vaccins TA (VI ou VII), on répète ces injections tous les deux jours (*injections probatoires*) en augmentant la concentration de la préparation jusqu'à ce que l'on obtienne une réaction du deuxième degré. Cette dernière injection (*sensibilisante*) est répétée dix jours plus tard (*injection immunisante*).

Actuellement deux mélanges sont employés en Allemagne :

TA Hoechst
et TAF (Behring).

Le TA Hoecht est un mélange neutre de TA.

Mode d'emploi : on fait deux injections de 1 cc. à 8 jours d'intervalle.

Le TAF est un floculat obtenu par le mélange toxine-antitoxine.

Mode d'emploi : pour certains auteurs une injection ; pour d'autres (Seligman) 2 injections :

— Chez les enfants de un à 5 ans, une première de 0 cc. 5, puis 8 jours après une seconde de 0 cc. 8.

— Chez les enfants plus grands : 2 injections de 0 cc. 08.

Aux Etats-Uuis

Park après de nombreux essais sur l'animal employa primitivement un mélange contenant 3 L+(1) de toxine par centimètre cube neutralisée au point qu'un centimètre cube en injection sous-cutanée cause la paralysie chez le cobaye de 250 grammes en 25 jours environ. Ce mélange contient 0,85 L+ par unité antitoxique de sérum.

Telle est la préparation primitive de Park. Elle avait l'inconvénient de provoquer de fortes réactions protéiniques. Park et ses collaborateurs essayent la vaccination avec des quantités de toxine plus faible que celle de la préparation Standard et après les résultats heureux de leurs recherches emploient maintenant le mélange 0,1 L + contenant trente fois moins de L+ que le mélange Standard et donnant une immunité presque aussi forte, tout en ne provoquant pas de réactions protéiniques importantes. Ce mélange contient, approximativement, 0,75 L+ pour une unité antitoxique. En réalité, il est extrêmement délicat d'obtenir un tel mélange strictement étalonné parce que, suivant

(1) L+ = la quantité minima de toxine diphtérique qui, additionnée d'une unité d'antitoxine amène, en injection sous cutanée, la mort d'un cobaye de 250 grammes après 4 jours.

que le liquide a été filtré ou non filtré, le taux des unités toxiques et des unités antitoxiques varie, et surtout parce que le titre, bien exactement évalué le jour de la préparation définitive du mélange, ne tarde pas à changer.

De là les instructions toutes particulières édictées par le « Public Health Service » de Washington.

Mode d'emploi : Park et Zingher injectent le mélange TA sous la peau du bras au niveau de l'insertion du deltoïde. Le sujet au-dessus d'un an reçoit trois injections de 1 cc. chacune séparée par un intervalle de 8 à 15 jours, la dose pour l'enfant de moins d'un an est de 0 cc. 5.

L'enfant supporte mieux TA que l'adulte.

On réduit la dose du mélange TA chez les individus qui donnent de fortes réactions protéiniques à l'épreuve de Schick.

Cette méthode de vaccination de Park et Zingher est employée également en Angleterre, au Canada, en Belgique, bien que dans ces deux derniers pays, l'anatoxine ait supplanté maintenant les mélanges TA.

En France.

A Strasbourg, Rohmer et Lévy ont employé autrefois le TA de Behring.

Les premiers essais de vaccination à Paris furent faits en 1919 par MM. J. Renault et P. P. Lévy. Ces auteurs employèrent une série de mélanges *TA hy-*

perneutralisés pour arriver à celui de 300 toxies et 10.000 antitoxies.

Ces essais portèrent sur un nombre restreint de cas et depuis la découverte de l'anatoxine, la méthode d'immunisation par les mélanges TA est complètement abandonnée en France.

En 1923, M. Ramon découvre l'anatoxine.

Pour conserver la toxine diphtérique qui sert aux différents dosages in vitro et dans le but d'éviter des cultures possibles, on a l'habitude d'ajouter une petite quantité d'aldéhyde formique (1 pour 2000 de la solution commerciale à 35.40 %). Le pouvoir floculant d'une toxine ainsi formolée et abandonnée à la température du laboratoire reste intact pendant plusieurs mois, mais son pouvoir nocif diminue graduellement et rapidement (beaucoup plus vite que dans le cas d'une toxine non formolée), surtout si la température du laboratoire est peu élevée.

Partant de cette observation, M. Ramon augmente sensiblement la proportion de formol jusqu'à 3 et 4 pour 1000 et la température jusqu'à 40° et 42°. Dans ces conditions et partant d'une toxine très active, tuant par exemple à la dose de 1/800 de centimètre cube un cobaye de 300 grammes en 4 jours, on peut obtenir très rapidement un produit qui est capable de floculer en présence de la même quantité d'antitoxine que la toxine d'origine, avec seulement un retard plus ou moins grand dans l'apparition de la floculation, mais qui ne provoque plus chez le cobaye ni lésion locale, ni symptômes généraux pré-

coces et tardifs d'intoxication diphtérique, même à la dose de six centimètres cubes et plus.

C'est le produit que M. Ramon proposa d'appeler « Anatoxine ».

« L'anatoxine n'est pas seulement une toxine rendue inoffensive par l'action combinée du formol et de la chaleur ou par tout autre moyen : elle comporte dans son principe, outre la notion de l'innocuité, celle de la valeur antigène intrinsèque, celle qui nous est révélée par la réaction de floculation ». (Ramon). « La valeur antigène intrinsèque déterminée par la floculation est bien l'indice du pouvoir d'engendrer l'immunité que l'anatoxine tient de sa constitution propre ». (Ramon).

Mode d'emploi : M. Ramon conseille de « faire une première injection sous-cutanée (fosse sus-épineuse de préférence) de 1/2 centimètre cube, puis après un intervalle de trois semaines, une seconde injection de un centimètre cube, quinze jours après celle-ci effectuer une troisième injection de 1 cc. 1/2 ».

Il nous faut enfin signaler un procédé préconisé et appliqué par Lowenstein (à Vienne). Cet auteur vaccine avec une préparation appelée « Salbe ». Elle est ainsi préparée :

On prend une culture de bacilles diphtériques en bouillon qu'on a cultivés pendant un temps suffisant pour produire la quantité maximum de toxine. On additionne de formol et on met le tout à l'étuve. Après un certain délai, on obtient ainsi la stérilisation du bouillon et en même temps la toxine est

transformée en toxoïde. Après l'évaporation par le vide, on obtient un produit sirupeux de couleur brune, qui contient une quantité énorme de toxoïde.

Pour vacciner avec la « Salbe », on frotte la peau de l'enfant après lavage à l'éther. Il faut cinq minutes pour obtenir la disparition complète de 1 à 2 cc. utilisés.

Ajoutons encore que MM. Ramon et Ch. Zoeller ont préconisé une méthode de « vaccination associée ». Ces auteurs associent à l'immunisation antidiphtérique une autre vaccination telle que la vaccination anti-typhique, par exemple en mélangeant immédiatement avant l'injection les deux antigènes : anatoxine et TAB.

Contrôle de la Vaccination

Moyens employés

Ces diverses méthodes de vaccination, qu'il s'agisse d'immunisation par les mélanges TA ou par l'anatoxine, furent d'abord expérimentées chez l'animal, et c'est chez celui-ci que l'on essaya les premiers modes de contrôle.

Dans ce but, on mit en œuvre :

Les essais d'inoculation de la maladie ;

Les injections de toxine diphtérique à doses habituellement mortelles ;

La réaction de Schick ;

Le dosage du pouvoir antitoxique du sérum.

Chez l'homme, les trois méthodes sont :

1) L'observation des faits cliniques et épidémiologiques (individus vaccinés en contact avec des malades atteints de diphtérie).

2) La réaction de Schick couramment pratiquée.

3) Le dosage du pouvoir antitoxique du sérum, de difficulté plus grande, mais beaucoup plus important. C'est l'objet même de ce travail.

A) Dosage du pouvoir antitoxique.

Les premiers chercheurs contrôlèrent l'immunité qu'ils avaient essayé de donner à leurs vaccinés, par le dosage du pouvoir antitoxique du sérum. C'était, avant la découverte de l'intra-dermo-réaction de Schick, le seul procédé de vérification qu'ils eussent à leur disposition.

Actuellement, la mesure de l'antigène du sérum peut se faire en suivant diverses techniques :

a) La méthode de Römer ;

b) La floculation ;

c) La méthode proposée et employée par M. Ramon dans ce travail qui dérive directement de la méthode d'Ehrlich.

I) La méthode de Römer.

C'est la plus couramment employée. (En France, MM. Loiseau, Martin, Lafaille ; à l'étranger, tous les auteurs).

Cette méthode nécessite une expérience préliminaire avec un sérum antidiphtérique étalon et une toxine diphtérique stabilisée. On recherche quelle dose de toxine étalon est neutralisée par 1/10 d'unité antitoxique et pour cela on mélange 1 cc. d'une série de dilution de la toxine (de 1/10 à 1/100 de cc. par exemple) à 1 cc. d'une dilution de sérum étalon renfermant 1/10 d'unité.

Ces mélanges sont placés : 2 heures à l'étuve à 37°, puis 22 heures à la glacière. On injecte alors une fraction de chaque mélange (1/10 de cc.) dans le derme d'une série de cobayes. Les animaux sont examinés de deux à cinq jours plus tard.

Un certain nombre d'animaux ne présentent pas de lésion au point d'inoculation (mélange très neutralisé).

D'autres ne présentent qu'un léger œdème lenticulaire fugace (mélanges à peu près neutres).

D'autres enfin une petite escarre de la taille d'une lentille à une pièce de cinquante centimes (mélanges très toxiques).

La dilution qui correspond aux animaux n'ayant présenté qu'un œdème transitoire est sensiblement neutre et la quantité de toxine contenue dans cette dilution peut être prise comme étant neutralisée par 1/10 d'unité, soit avec la toxine employée, 1/50 de centimètre cube.

En présence de ces données, il est facile de mesurer le pouvoir antitoxique du sérum. En effet, toute quantité de sérum de ces individus qui, mélangée à 1/50 de centimètre cube de la toxine étalon et injectée dans le derme du cobaye à la dose de 1/10 de centimètre cube, après séjour à l'étuve et à la glacière, ne produit pas de lésion locale, contient au moins 1/10 d'unité antitoxique.

II) La floculation.

« La floculation désigne à l'obseravateur le mélange dans lequel la toxine a saturé (ou, puisqu'il s'agit d'une action réciproque, a été saturée par l'antitoxine). Il résulte de là que, connaissant le pouvoir floculant ou saturant d'une toxine donnée, vis-à-vis de l'antitoxine, c'est-à-dire ayant déterminé la quantité d'antitoxine que cette toxine peut saturer ou en présence de laquelle elle peut donner naissance à la floculation, on peut mesurer sans difficulté le pouvoir antitoxique d'un sérum quelconque ».

Pour cela, on met en contact dans une série de mélanges :

Une quantité fixe de cette toxine et des volumes progressivement décroissants de sérum à doser.

A un moment donné, la floculation apparaît. Connaissant le volume de sérum qui a provoqué celle-ci, sachant la quantité d'antitoxine qu'il renferme, on en déduit la valeur antitoxique cherchée, cette valeur étant inversement proportionnelle au volume de sérum capable de faire apparaître la floculation initiale.

III) Nous nous réservons de décrire la méthode employée dans ce travail, au moment où nous énoncerons nos résultats.

B) La réaction de Schick.

Depuis la fin du siècle dernier, on sait que l'injection de toxine diphtérique exerce une action irritante sur les tissus de l'organisme. Si une dose forte de toxine est injectée dans ou sous la peau, les tissus réagissent localement par des manifestations spécifiques conduisant à l'escarre sèche.

Si on neutralise la toxine in vitro par de l'antitoxine ou si cette neutralisation s'opère dans l'organisme par l'antitoxine présente dans le sang, l'injections ne donne lieu à aucune réaction.

En 1911-13, Schick et ses collaborateurs mettent en évidence que chez l'homme la présence dans le sang de 1/30 d'unité antitoxique par centimètre cube ne rend pas seulement réfractaire à l'intoxication diphtérique, mais encore que cette quantité neutralise un cinquantième de dose minima léthale de toxine injectée dans le derme, au point qu'aucune réaction ne se produit.

C'est sur ces données expérimentales qu'est basée l'épreuve de Schick qui permet de déterminer l'état de réceptivité de l'individu à la diphtérie en cherchant la réponse de l'organisme à l'injection intradermique d'une quantité de toxine convenablement diluée.

Technique et résultats de la réaction de Schick.

On se sert d'une toxine bien titrée, préparée depuis un an afin qu'elle fût bien stabilisée. On la ti-

tre au moment de l'emploi, puis on la dilue avec du sérum artificiel par dilutions successives de façon que 10 cc. renferment une dose mortelle pour un cobaye de 250 grammes, l'injection de 2/10 de centimètre cube représente le cinquantième de la dose mortelle. Une partie sera chauffée pendant cinq minutes au bain-marie à 75° pour l'injection témoin.

Résultats :

aucune réaction = réaction de Schick négative.

il y a une réaction = il peut s'agir soit d'une réaction de Schick positive, soit d'une réaction protéinique.

On considère la réaction comme positive lorsque apparaît une zone d'infiltration de un à deux centimètres persistant 7 à 10 jours, suivie de desquamation ainsi que d'une pigmentation brune et persistante.

La réaction de Schick + est lue après le 4e jour et exprimée par le diamètre approximatif de la zone inflammatoire en millimètres.

La réaction protéinique est déjà apparente 6 à 18 heures après l'injection, elle disparaît après trois ou quatre jours en ne laissant qu'une zone légèrement pigmentée.

Chez le sujet sensible à la toxine diphtérique, la réaction protéinique s'ajoute à la réaction toxinique, elle donne une réaction combinée, chez le sujet

immunisé elle se montre à l'état de pureté ; c'est la pseudo-réaction.

Valeur de la réaction de Schick

Pour que l'épreuve de Schick ait toute sa valeur il faut :

1) Que la toxine employée soit convenablement dosée.

2) Fraîchement diluée.

3) Injectée correctement dans le derme.

4) Interprétée exactement.

Chez l'animal la réaction de Schick est expérimentalement établie.

Chez l'homme, Guthrie, Marshall et Moss démontrent expérimentalement sa valeur. Ils isolent des bacilles de Lœffler virulents de la gorge de porteurs de germes et les inoculent dans la gorge de huit personnes qui volontairement se soumettent à l'expérience. Quatre de ces personnes ont un Schick négatif, quatre ont un Schick positif. Ceux-ci, seuls, après une courte période d'incubation, contractent la diphtérie.

Rapport de la réaction de Schick et du pouvoir antitoxique du sérum

Schick affirme qu'un Schick (—) correspond à un pouvoir antitoxique de au moins 1/30e d'unité par cc. de sérum.

Ce chiffre est admis par la majorité.

Waever et Rappoport : 1/25e.

Kolmer et Moshave : 1/40e.

Contesté cependant par Opitz, Lœwenstein.

P. J. Moloney et C. J. Fraser ont fait une série d'expériences. Leurs résultats sont résumés dans les quatre tableaux suivants :

TABLEAU I

Individus chez lesquels la réaction de Schick est (+)	66 sujets	65 sérums ont un pouvoir antitoxique titré 65 inférieur à 1/50.

TABLEAU II

Individus chez lesquels la réaction de Schick est (-)	18 sujets	17 sérums sont titrés. 11 avaient 1/10 ou + 5 avaient 1/15 à 1/35 1 avait moins de 1/50

TABLEAU III

Individus chez lesquels l'épreuve de Schick ne donne pas de réaction à la toxine mais est + au contrôle.	24 sujets	22 avait 1/10 ou + 1 avait 1/15 1 avaient 1/25

TABLEAU IV

Individus chez lesquels la réaction de Schick donne. Réaction à la toxine. Réaction au contrôle.	29 sujets	5 avaient moins 1/50 22 avaient + 1/10

Dans ce dernier tableau, il est impossible de déterminer par la réaction de Schick si le sujet est ou non immunisé.

Ces faits viennent confirmer :

1) Que la réaction de Schick (+) indique un pouvoir antitoxique toujours inférieur à 1/30.

2°) Que la réaction de Schick (—) indique un pouvoir antitoxique > à 1/30 ou = 1/30 ; lorsque l'on a affaire à une réaction combinée, la lecture du Schick ne peut donner aucun résultat, il faut pour juger de l'immunité un dosage du pouvoir antitoxique sanguin.

Valeur de la réaction de Schick et données épidémologiques

1) Sur des centaines de mille enfants des Etats-Unis ayant un Schick (—) on n'aurait observé aucun cas de diphtérie toxémique.

Parmi 57.000 écoliers de New-York ayant une réaction de Schick (—) Park n'enregistre que cinq cas de diphtérie clinique tandis qu'il en compte 56 parmi les 90.000 enfants témoins.

2) Bundsen, Linenthal et Robine, aux Etats-Unis, Armand Delille et Marie, Méry, Guinon, en France, arrêtent des épidémies en ne prenant des mesures prophylactiques que vis-à-vis de ceux qui ont une réaction de Schick +.

3) On a noté que dans un milieu contaminé par la diphtérie, seuls les individus à Schick + contractent la maladie.

Park en cinq ans, au Willard Parker Hospital, observe que sur 10.000 scarlatineux, il ne se développe aucun cas de diphtérie chez ceux qui ont une réaction de Schick (—) tandis que sur 300 enfants ayant un Schick + on note 42 diphtéries.

4) Les porteurs de germes à Schick (—) ne contractent pas la diphtérie.

5) Park, Renault et Lévy, Armand Delille et Marie ne font pas de sérum antidiphtérique aux individus ayant un Schick (—) et présentant une inflammation suspecte de la gorge avec bacille de Lœffler, certains qu'ils ne feront pas de toxémie diphtérique.

Moyens de contrôle spécialement employés chez l'animal

Nous avons d'abord étudié les méthodes de mesure du pouvoir antitoxique du sérum et la réaction de Schick parce qu'il s'agit là de moyens de contrôle communs employés à la fois pour vérifier l'immunité chez l'homme et chez les animaux.

Lorsqu'il s'agit d'une vaccination antidiphtérique dans les expériences sur l'animal on poursuit deux buts :

1) Vérifier l'innocuité du cavvin.

2) Contrôler son efficacité.

Ce deuxième point seul nous intéresse ici.

Lorsque l'on veut vérifier l'efficacité d'un produit, on injecte au cobaye une certaine quantité de celui-ci, puis après un temps variable, on se rend compte de l'immunité obtenue.

M. Ramon se sert des animaux qui ont servi au contrôle de l'innocuité après 4 ou 5 semaines, il injecte au cobaye des centaines de doses mortelles de toxine diphtérique. Ces diverses expériences sur l'animal ont permis à M. Ramon d'affirmer qu'un produit a d'autant plus de chances de bien immuniser qu'il contient une quantité plus grande d'unités antigéniques.

L'expérience suivante vient témoigner de ces faits :

M. Ramon prend trois lots de cobayes.

Au premier lot, il injecte sous la peau 5 cc. d'une anatoxine titrant 11 unités antigéniques.

Au deuxième lot, 5 cc. d'une anatoxine titrant 7 unités.

Au troisième lot, 1 unité.

Un mois après, il éprouve les animaux de chaque lot avec des quantités de toxine correspondant à un nombre variable de doses mortelles pour un cobaye neuf.

Les cobayes du 1er lot résistent dans la proportion de 90 %, à au moins 200 doses mortelles (beaucoup résistent à 400 doses). Ceux du 2e lot supportent 100

doses mortelles. Ceux du 3e lot résistent à quelques doses mortelles seulement.

Des expériences faites chez le cheval amènent aux mêmes conclusions :

Une première série de chevaux est injectée tous les 4 ou 5 jours avec des doses progressivement croissantes, 30, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250 et 300 centimètres cubes d'une anatoxine dont le titre antigénique est égal à 6 unités.

Les chevaux de la deuxième série reçoivent dans les mêmes conditions une anatoxine dont le titre est 11 unités. Dix jours après la dernière injection le pouvoir antitoxique du sérum de ces chevaux est recherché.

Voici les résultats :

N° DES CHEVAUX ayant reçu 6 unités anatoxine	TITRE des sérums	N° DES CHEVAUX ayant reçu 11 unites	TITRE des sérums
841	150	851	800
842	225	852	700
843	250	853	1.000
844	400	854	250
845	150	855	400
846	500	856	200
847	300	857	900
848	450	858	400
849	350	859	500
850	400	860	900
	3.175 unités		6.050 unités
en moyenne : 317		en moyenne : 605	

Immunité

Toutes ces méthodes de contrôle permettent d'affirmer :

1) Qu'il existe une immunité naturelle contre la diphtérie.

2) Qu'on peut créer ou renforcer une immunité.

1) Il existe une immunité naturelle.

Certains individus (et même certains animaux, chevaux) présentent une immunité naturelle contre la diphtérie. Il nous paraît intéressant, afin de pouvoir établir un terme de comparaison, de donner ici les chiffres habituellement trouvés chez des sujets non vaccinés.

a) *Résultats fournis par la réaction de Schick.*

On a pratiqué systématiquement la réaction de Schick dans les orphelinats de la ville de New-York, 33 % des enfants ont présenté une réaction de Schick +.

Le nouveau-né a presque toujours un Schick (—)

au-dessous d'un an.....	19 %....	Schick +
de 1 à 5 ans.....	56 %....	Schick +
de 5 à 10 ans.....	48 %....	Schick +
de 10 à 15 ans.....	35 %....	Schick +
au-dessus de 15 ans.....	28 %....	Schick +

En France, MM. Armand Delille et P. L. Marie donnent les chiffres suivants :

50 % de 3 à 6 ans Schick +
47 % de 6 à 10 ans Schick +
28 % de 10 à 15 ans Schick +

Des recherches de Schick faites dans des milieux sociaux différents ont montré un pourcentage plus élevé de Schick (—) dans les classes pauvres. (Zingher).

b) *Résultats fournis par le dosage du pouvoir antitoxique du sérum d'individus non vaccinés.*

Groer et Karsowitz, de 1914 à 1920, ont fait sur ce sujet une série de communications dans « Zeitschrift für immunitasforschung und Exper Th ».

Moloney et Fraser, étudiant les rapports du Schick et de la teneur du sang en antitoxine (expériences que nous avons déjà signalées) ont été amenés à faire un grand nombre de dosages du pouvoir antitoxique du sérum.. Voici leurs résultats :

Chez 133 jeunes filles de 10 à 18 ans :

53	> 1/10
2	1/10
2	1/15
2	1/20
1	1/25
2	1/35
2	> 1/50
69	< 1/50

II) On peut créer ou renforcer une immunité.

Dans tous les procédés de vaccination employés, on a vu des sujets dont la réaction de Schick de + devient (—), des sujets dont on augmente la teneur du sang en anticorps.

Mais peut-on affirmer qu'un sujet dont le Schick est (—) et dont le pouvoir antitoxique du sérum est supérieur à 1/30 ne contractera pas la diphtérie ? Oui, en règle générale, mais on connaît depuis longtemps la possibilité de diphtérie chez des individus à Schick (—). M. O'Brien en a publié une vingtaine (Lancet 1929) ; quant à la teneur en antitoxine, Opitz a constaté que sur un total de 28 malades atteints d'angine diphtérique cinq avaient un sérum dont le pouvoir antitoxique dosé par la méthode de Römer était notable, même important dans quelques cas :

2e jour de la maladie : pouvoir antitoxique du sérum, 1/20 ; cliniquement, affection de gravité légère.

2e jour de la maladie : 1/20 à 1/10 : cliniquement, affection de gravité moyenne.

8e jour de la maladie : 1/30 : légère

2e jour de la maladie : 1/50 à 1/100 : légère

2e jour de la maladie : 1 : légère

Bie, de Copenhague, a publié une observation analogue. Il a trouvé 1/50 d'unité antitoxique dans les premiers jours de la maladie.

Ces cas sont exceptionnels et d'une façon presque absolue on peut affirmer qu'un sujet présentant une réaction de Schick négative, c'est-à-dire dont le pouvoir antitoxique du sérum est au moins égal à 1/30, est immunisé.

III) Il y a des cas ou l'immunité est difficile a obtenir ou a maintenir.

Quelle que soit la méthode de vaccination actuellement établie, on note toujours un certain pourcentage de vaccinés réfractaires à l'immunité.

Cette absence d'immunité est confirmée par :

La réaction de Schick de ces sujets qui reste + ;

Le pouvoir antitoxique de leur sérum qui reste inférieur à 1/30 d'unité ;

Les cas de diphtérie, enfin, survenant chez des vaccinés.

Avant d'affirmer, toutefois, une diphtérie chez un vacciné, il faut :

S'assurer que la vaccination a été faite selon une bonne technique ;

S'assurer qu'une réaction de Schick de contrôle a été pratiquée ;

Toujours faire : une réaction de Schick : un dosage du pouvoir antitoxique ; une virulence du germe en cause. Ces trois points permettent seuls d'éliminer une angine banale chez un porteur de germes.

Résultats Fournis par les Divers Modes de Vaccination

Les résultats des divers modes de vaccination peuvent être contrôlés par :

Des moyens expérimentaux : Recherche du Schick ; pouvoir antitoxique ;

Des données cliniques et épidémiologiques.

A) Les résultats fournis par la réaction de Schick dans les diverses vaccinations.

Cette réaction nous renseigne non seulement sur l'existence de l'immunité, mais encore, ce qui est capital, sur la durée de celle-ci.

Aux Etats-Unis, Park a contrôlé l'immunisation chez 10.000 enfants vaccinés par TA.

Six mois après les innoculations, 80 % des enfants réceptifs ayant reçu 3 injections d'un centimètre cube du mélange sont trouvés immunisés à l'épreuve de Schick, 70 % de ceux qui ont été inoculés deux fois, et 50 % de ceux qui n'ont reçu qu'une injection.

50 % de ceux qui ont reçu 3 injections restent réceptifs après six mois et deviennent réfractaires avant la fin de la première année, les 50 % qui restent reçoivent une nouvelle série d'injections et s'immunisent tous.

D'après les observations ultérieures de Park, le nombre de ceux qui ne s'immunisent pas après 2 séries d'injections est infime.

En 1927, Van Boeckel donne 80 à 90 % d'immunisés jugés par l'épreuve de Schick, une deuxième série d'injections appliquée à tous ceux qui n'étaient pas immunisés portait le pourcentage d'immunisés à 100 %.

Zingher et Schröder ont contrôlé par l'épreuve de Schick 10.000 enfants injectés depuis 3 à 6 ans et demi. Tous les enfants, même ceux qui ont été immunisés 7 ans auparavant, ont un Schick (—).

Tous les auteurs ne signalent pas un aussi beau pourcentage d'immunisations. Rhoads indique que 85 % seulement des sujets injectés avec trois doses du mélange TA acquièrent en l'espace de quatre mois une immunité suffisante, pour présenter une réaction de Schick négative.

En Allemagne, les vérifications par l'épreuve de Schick furent aussi très nombreuses.

La ville de Berlin est, pour la vaccination, divisée en deux parties. Dans l'une, on pratique l'immunisation à l'aide du mélange TA (Hoechst), dans l'autre à l'aide du TAF (Behring).

Après vaccination, 11.325 enfants sont contrôlés le plus tôt six semaines après (Seligmann).

3.295 ont un Schick +.

8.030 ont un Schick (—), soit 71 %.

Pokkels rapporte les chiffres cités par Von Pfaundler et Zoelds après vaccination TAF :

82 % après deux semaines ; 91 % après six semaines ont un Schick (—).

Nobel a fait quelques réactions de contrôle après les injections de TAF faites à la clinique Pirquet :

Après quatre semaines	12 (—)	8 (+)
Après huit semaines	15 (—)	6 (+)
Après six mois	18 (—)	2 (+)

A la polyclinique Finkelstein, on a vacciné 100 enfants avec TA Hoechst. De ces 120, on en a revu 65 dont 20 avaient un Schick + à un examen fait au moins cinq mois après.

A Vienne, Loewenstein avec la « Salbe » a constaté que 70 % des vaccinés ont vu leur Schick, de + ; devenir (—).

Le contrôle de la vaccination par l'anatoxine a été fait dans de nombreux pays. Aux Etats-Unis par les Dick, par G. F. Weinfeld et M. Cooperstock ; au Canada, en Belgique, par Van Boeckel ; en France par beaucoup de chercheurs, mais surtout par MM. Martin, Loiseau, Lafaille ; MM. Mozer, G. Mozer et Cofino à Berck.

Voici les chiffres donnés par ces auteurs :

Dick, 94 % ;

Weinfeld et Cooperstock, 92 % ;

Van Boeckel : après deux injections, 89 % ; après trois injections, 99 %.

En France, des statistiques considérables, semblables à celles qui ont été faites aux Etats-Unis pour TA, n'ont pas été établies. Cependant, MM. Martin, Loiseau, Lafaille ont contrôlé par la réaction de Schick un grand nombre de vaccinations.

Nous citerons quelques exemples étudiés par ces auteurs.

Avant de procéder à la vaccination, les enfants arriérés d'Asnières et de Bicêtre furent soumis à la réaction de Schick. On ne vaccina pas les enfants à Schick +.

Après deux injections d'anatoxine de 0 cc. 5 et 1 cc., sur 117 enfants, 48 ayant reçu 0 cc. 5 et 69 ayant reçu 0 cc. 5 et 1 cc., 103 ont une réaction de Schick (—), soit 88 %, après trois injections 109 ont été contrôlés par le Schick, 108 ont une réaction négative, soit 99 % d'immunisés.

A l'Hôpital Maritime de Berck, l'épreuve de Schick faite avant la vaccination montre 33 % de réactions positives.

En 1928, tous les enfants vaccinés furent soumis à l'épreuve de Schick.

MM. Mozer et Cofino donnent les résultats suivants :

250 vaccinés en 1925, 9 réactions +, soit 3,6 %.
162 vaccinés en 1926, 7 réactions +, soit 4,3 %.
498 vaccinés en 1927, 25 réaction +, soit 5 %.
Soit une moyenne de 4,5 %.

Etude comparative des différentes méthodes de vaccination, basée sur la réaction de Schick

La réaction de Schick est un procédé commode, et surtout uniforme de contrôle de la vaccination.

Van Bœckel, dès 1928, a fait une étude très complète.

Classant les sujets examinés à la fois :
selon le mode de vaccination employé,
selon le nombre d'injections,
et enfin le temps évoulé depuis la vaccination.

a) Sujets traités au vaccin de Park, variété 3 ou 3,5 L +.

Réactions devenues négatives :

4 cc.	4 piqûres	56,3 %	examinés apr. 3 mois
3 cc.	3 piqûres	31,3 %	
2 cc.	2 piqûres	16,9 %	
1,5	2 piqûres	0	
0,5	1 piqûre	0	
3 cc.	3 piqûres	90 %	réexaminés après 6 mois
2 cc.	2 piqûres	65,6 %	
1 cc.	1 piqûre	58,3 %	
0,5	1 piqûre	58,3 %	
2 cc.	2 piqûres	66,7 %	après 9 à 12 mois
1 cc.	1 piqûre	50 %	

b) Sujets traités au vaccin de Park, variété 0,1 L +.

3 cc.	8 piqûres	83,3 %	réexaminés après 9 à 12 mois
2 cc.	2 piqûres	63,5 %	
1 cc.	1 piqûre	33,4 %	

c) Anatoxine.

2 injections	81,5 %	après un à deux mois
3 injections	92 %	
2 injections	84 %	après 2 à 4 mois
3 injections	96,5 %	
2 injections	89 %	après 4 à 6 mois.
3 injections	99 %	

Van Bœckel conclut de ces faits :

1) Les différents antigènes employés possèdent un pouvoir immunogène élevé, les anatoxines réalisent une immunité plus précoce et plus importante que les mélanges TA.

2) L'immunité acquise est proportionnelle au nombre des injections vaccinales. Il faut, en général deux inoculations pour immuniser 65 % des sujets traités avec TA et 85 à 90 % avec les anatoxines. Avec trois piqûres le nombre des vaccinés s'élève jusqu'à 85 % avec les TA et presque 100 % avec l'anatoxine.

3) L'immunité s'acquiert lentement et progressivement avec les mélanges TA. Il faut, pour cela, un mois 1/2 à 2 mois. Ce maximum semble atteint six mois après la dernière injection. Avec les anatoxines l'immunité peut s'élever jusqu'à 90 % après 1

mois et 95 % après 2 mois, pour atteindre 100 % après 4 à 6 mois.

En Amérique, Weinfeld et Cooperstock ont publié récemment le tableau comparatif suivant :

NOMS des observateurs		MÉTHODES employées	DOSES	POURCENTAGE d'imunisés jugé par r/. de Schick
Zingher	Enfants	TA	0,1 L + 3 doses	91 0/0
Zingher	Enfants	Anatoxine	0cc5 0cc5 1cc	98 0/0
Park et Schroder	Adultes Adultes	TA TA	3 L+ 0,1 L+	87 0/0 83 0/0
Weinfeld et Cooperstock	Adultes 101	Anatoxine	1 cc 1 cc	92 0/0

G. F. Dick et Gladys Henry Dick vaccinent 100 sujets (Schick +) à l'aide de trois doses anatoxine selon la méthode indiquée par M. Ramon.

Et 100 sujets (Schick +) avec cinq doses de TA.

Avec l'anatoxine ils obtiennent 94 % de réaction de Schick (—).

Avec TA, 82 % seulement.

Ces auteurs concluent que les deux méthodes sont bonnes mais recommandent la vaccination à l'aide de trois doses d'anatoxine. C'est un meilleur agent immunisant que 0,1 L+ TA même lorsque cinq doses sont données.

C) Résultats fournis par les diverses vaccinations au point de vue épidémiologique.

Les données épidémiologiques recueillies aux Etats-Unis montrent d'une façon indiscutable que la méthode a une valeur prophylactique réelle.

En 1927, dans le rapport de Van Bœckel, on lit que sur plus d'un million de vaccinations diphtérique effectuées aux Etats-Unis, aucun cas de diphtérie toxique n'est apparu chez les sujets qui après immunisation avaient présenté une réaction de Schick (—). Il existe cependant des diphtéries légères chez des vaccinés. Ces cas apparaissent d'ailleurs chez des sujets n'ayant reçu que deux injections ou trois, mais alors n'ayant pas subi de Schick de contrôle.

Sur 180.000 enfants de New-York, les cas suspects de diphtérie survenus parmi 90.000 écoliers non contrôlés et 90.000 autres ayant une réaction de Schick (—) immunité naturelle ou immunisés avec trois doses de TA parce que réceptifs) se répartissent de la façon suivante :

57.000 écoliers, Schick (—)...	5 cas de diphtérie
33.000 écoliers, Schick + avant vaccination mais immunisés	9 cas de diphtérie
Total.....	14 cas de diphtérie

Donc, sur 90.000 enfants : 14 cas et chez les 90.000 enfants témoins on en compte dans le même temps 56.

En Allemagne. On ne peut vraiment juger la valeur d'une méthode d'immunisation contre la diphtérie que par l'épreuve d'une épidémie. L'épidémie de Berlin montre que les immunisations n'ont pas toujours pu prévenir l'éclosion des cas de diphtérie et même des formes graves et mortelles. Dans le service de M. Friedmann, on comptait jusqu'à 25 et 35 % de cas graves au lieu de 4 à 7 %, chiffre ordinaire.

Il est vrai que l'on ne commença les immunisations que lorsque l'épidémie avait déjà pris un développement important. Il faut tenir compte de la durée de l'établissement de l'immunité, mais malgré ces faits, il n'en reste pas moins vrai que des cas graves apparus plus de deux mois après les immunisations ont été observés.

Statistique Friedmann (*chiffres communiqués à MM. Gorter et Debré*)

APRÈS les VACCINATIONS	VACCINS UTILISÉS	NOMBRE d'injections	VARIÉTÉ des FORMES DE DIPHTÉRIE
3 mois 1/2	TAF	2	Moyenne.
4 mois	»	2	1/50 d'unité antit.
5 mois	»	2	d°
6 mois	»	2	d°
7 mois	TA Hoechst	2	Cas très graves.
	TAF	2	Mort.
Statistique Finkelstein			
3 mois	TAF	?	Toxique très grave.
3 mois	TAF	2	Mort.
5 mois	TAF	?	Toxique très grave.
6 mois	?	?	Cas léger.
7 mois	?	?	Cas léger.

A Berlin, en 1927, on compte 5.147 malades atteints de diphtérie avce une mortalité de 10,9 % ; en 1928, on compte 5.910 malades atteints de diphtérie avec une mortalité de 9,3 %.

La morbidité chez les vaccinés est de 2,5 pour 1.000 chez ceux qui ont reçu le vaccin TA de Hoechst, elle est de 2,8 pour 1.000 chez ceux qui ont reçu le vaccin T A F.

Si nous prenons les chiffres bruts (Seligman) sur 88.172 sujets vaccinés 363 ont eu la diphtérie, ce qui représente 4,1 pour 1.000 (tous sujets de moins de 15 ans), alors que chez les non vaccinés on observe des diphtéries chez 7,5 pour 1.000 des individus.

Ceux qui n'ont eu qu'une injection sont aussi frappés que ceux qui n'ont pas été vaccinés, du chiffre de 88.172 il faut donc retenir seulement 65.502 sujets ayant eu deux injections. Parmi ceux-ci, 177 contractèrent la diphtérie ce qui fait 2,7 pour 1.000, quand on compare au précédent chiffre cela fait une diminution de deux tiers.

A Copenhague, les résultats sont meilleurs. Deux cas légers seulement six semaines et trois mois après les immunisations.

Au point de vue épidémiologique, les effets de la vaccination par l'anatoxine furent surtout étudiés en France et au Canada.

Dans ce dernier pays, Tilz Gerald publie une statistique sur la fréquence de la diphtérie parmi les écoliers des « Border Cities », Ontario 1926/27.

	ENFANTS Immunisés avec deux doses	ENFANT non immunisés
Nombre d'enfants	11.000	9 000
Cas de diphtérie enregistrés	17	103
Taux de fréquence par 1 000	1,55 0/00	11,44 0/00

En France, les immunisations par l'anatoxine ayant d'abord été faites dans des collectivités d'enfants, c'est là surtout que l'on peut juger de ses résultats. Il ressort du travail de MM. Martin, Loiseau, Lafaille :

1°) Premier point, c'est la disparition de la diphtérie dans les collectivités.

2°) Deuxième point, c'est l'effet de la vaccination au cours d'épidémies. Dès que l'immunité a eu le temps de s'établir, on ne voit plus apparaître de nouveaux cas.

Malgré ces beaux résultats, il faut cependant signaler l'existence de diphtérie chez les vaccinés. Nous avons déjà vu toutes les réserves à faire avant d'affirmer celle-ci. Des cas incontestables ont été signalés. Nous ne nous arrêterons pas sur les cas légers qui sont nombreux, signalés par MM. Martin, Loiseau, Zoeller, Lévêque, Mozer, etc., 30 cas environ signalés à la Société de Pédiâtrie, octobre, novembre 1925, mais nous retiendrons quatre cas graves, le premier signalé par M. Grenet, vacciné avec trois injections (ses frères vaccinés en même temps que lui ont un Schick négatif), M. Guillemot, deux

cas sérieux, mais pas de mort, M. Weil Hallé deux cas mortels, M. Lesné deux cas avec paralysie vélo-palatine, une angine maligne mais pas de mort.

Dans la plupart des cas, le pouvoir antitoxique ne fut pas recherché excepté dans deux observations de M. Weil Hallé où par la méthode de Römer on constata qu'il n'y avait pas d'immunité ; mais jusqu'à présent, nous n'avons connaissance que d'un seul dosage du pouvoir antitoxique chez un diphtérique vacciné, c'est celui qui a été rapporté par MM. Debré et Ramon. Il s'agit d'une enfant de neuf ans, vaccinée d'une façon à peu près correcte et qui, sept mois après l'immunisation fait une angine diphtérique typique, d'allure bénigne, guérie sans sérum. Le Schick fait pendant la maladie s'est montré (—). Le dosage du pouvoir antitoxique établi par M. Ramon était de 1/20 d'unité.

Chez cette enfant, on fit même une recherche de la virulence du germe. Le bacille diphtérique fut isolé et ensemencé sur sérum coagulé. La culture de 24 heures provenant de ce tube est, après raclage, émulsionnée dans 10 cc. d'eau physiologique. Un centimètre cube de l'émulsion tue, en moins de 36 heures, un cobaye de 350 grammes. Un cobaye immunisé au moyen de l'anatoxine diphtérique est inoculé avec la même dose de la même émulsion. Il ne présente rien d'autre qu'un petit nodule inflammatoire au point d'injection qui disparaît rapidement sans laisser de trace.

Ces auteurs citent d'ailleurs un deuxième cas où

ils firent aussi une recherche de la virulence d'un germe isolé provenant d'une angine diphtérique survenue chez un vacciné. Là encore, on eut à faire à un germe extrêmement virulent, et MM. Debré et Ramon concluent en se demandant quelle aurait été l'action de ces germes chez des enfants non immunisés.

C) Les résultats fournis par le dosage du pouvoir antitoxique du sérum des vaccinés.

Avant la découverte de la réaction de Schick la mesure du pouvoir antitoxique du sérum était un moyen couramment employé pour juger de la valeur d'une vaccination ; depuis, la grande majorité des auteurs se contentent de l'intradermo-réaction à la toxine diphtérique, il en résulte que si les travaux anciens (contrôle du premier vaccin de Behring) sont nombreux, les travaux modernes (contrôle des nouveaux mélanges TA, anatoxine) se comptent par quelques unités.

Behring et ses collaborateurs s'attachent à démontrer la valeur de leur méthode par le dosage du pouvoir antitoxique conféré à leurs vaccinés. Ils emploient la méthode de Römer et constatent dans certains cas une augmentation considérable des anticorps, 1/10, 1/4, 1/2, 1, 10, 20, 30, 40, 60, jusqu'à 175 unités.

Gorter, Ten Bokkel Huininck, donnent des résultats beaucoup moins bons sur 19 enfants de 6 à 12

ans et quelques adultes. Ils ont obtenu dans tous leurs cas une augmentation de l'antitoxine du sérum. Leurs titres oscillent entre 1/100e et 1/20e d'unité antitoxique et s'élèvent rarement à 1/2 et 2 unités.

Dans quelques cas, ils ont renouvelé plusieurs fois le dosage et il est intéressant de constater que le titre qui est quelquefois encore petit les premiers jours après les injections, s'élève considérablement dans la troisième et la quatrième semaine, voire même dans le courant du 2e mois, pour ne retomber que plus tard.

Les contrôles de la vaccination faite suivant la méthode de de Behring, par dosage du pouvoir antitoxique, furent surtout faits sur une grande échelle par Rohmer et Lévy. Ces auteurs étudièrent non seulement un très grand nombre de cas, mais encore eurent la chance de pouvoir faire les dosages avant et après l'immunisation.

Résultats Rohmer et R. Lévy

Vaccin Behring. Injection intracutanée de 0 cc. 1 diluée à 1/20e. Injections répétées tous les deux jours en diminuant la dilution au 8e jour, du cinquième à la moitié jusqu'à 0 cc. 1 ou même 0 cc. 2 du vaccin pur. On s'arrête dès qu'on a obtenu la réaction du 2e degré et on répète la dernière injection dix jours après.

Nourrissons de 0 a 5 mois

AGE en mois	UNITÉS d'antitoxine par cc *avant*	DOSE immunisante	DEGRÉ de la réaction	UNITÉS d'antoxine par cc de sérum *après* le traitement	NOMBRE de jours après traitement où les résultats ont été lus
1/2	1/600 — 1/100	0,1 TA VI	III	1/600 — 1/100	5 jours
1 1/2	0	0,2 » »	III	1/600	—
2	≥ 1/50	0,2 » »	III	1/10	—
2 1/2	≤ 1/50	0,2 » »	II	≤ 1/10	—
2 1/2	1/600	0,2 » »	III	≥ 1/300	—
2 1/2	ent. 1/50 & /200	0,1 » »	III	1/100 à 1/200	—
2 1/2	1/10 1/50	0,1 » »	II	≤ 1/50	—
3	1/50	0,1 » »	II	1/50	7 —
3	1/100 — 1/200	0,2 » »	III	1/200	5 —
3	1/50	0,2 » »	III	1/50	—
3	≥ 1/100	0,2 » »	II	1/100	—
3	≥ 1/50	0,1 » »	II	1/10	—
3 1/2	1/600	0,1 » »	III	1/600	—
4	1/1500	0,1 » »	III	1/10	—
4	1/600	0,1 » »	III	1/600	—
4	1/1 0	0,1 » »	II	1/100	7 —
4 1/2	1/600	0,2 » »	III	1/10 à 1	5 —
4 1/2	1/200 à 1/100	0,1 » »	III	1/200 à 1/100	5 —

En résumé :

Avant le 4e mois, 13 enfants. Il y a eu une légère production d'antitoxine en 2 cas (15 %). Au 4e mois, cinq enfants ; production d'antitoxine assez forte dans deux cas = 40 %.

Enfants de 5 à 18 mois ayant eu avant le traitement un titre d'antitoxine de moins de 1/100e d'unité :

AGE en mois	UNITÉS AVANT	DOSES immunisantes en cc.	DEGRÉ de la réact.	UNITÉS APRÈS	NOMBRE de jours après l'inject. où les résultats ont été lus
5	1/1500 à 1/600	0,1 TA VI/5	II	1/50 à 1/10	5 jours
5	1/1500	0,1 TA VI	II	1/10	8 —
6	0	0,2 —	III	1	5 —
6 1/2	1/1500	0,1 —	I	1/300 à 1/100	8 —
6 1/2	1/600	0,1 —	I	1/100 à 1/10	5 —
7	1/600	0,1 —	III	1/600	5 —
8	1/ 500	0,1 —	II	1/2	8 —
8 1/2	0	0,1 —	III	1/600	5 —
8 1/2	0	0,1 —	III	1/600 à 1/100	5 —
9	0	0,1 —	III	1/600	7 —
11	1/1500	0,1 —	III	1/100 à 1/10	7 —
12	1/1500	0,1 —	III	1/100 à 1/10	5 —
14 1/2	0	0,1 —	III	1/100	5 —
17	1/1500	0,1 —	III	1/100	5 —
					—

Enfants au-dessus de 18 mois.

AGE	UNITÉS AVANT	DOSES imm. en cc.	DEGRÉ de la réact.	UNITÉS APRÈS	NOMBRE de jours après le traitement où les résult. ont été lus
N'ayant pas d'antitoxine dans le sang avant le traitement					
2 1/2	1/1500	0,1 TA VI/5	III		7 jours
4	0	0,1 TA VII/2	II	1	14 —
5	< 1/50	0,1 TA VII/8	II	< 1/50	21 —
8	0	0,1 TA VII/2	II	1/100	14 —
8	0	8,1 TA VII	II	1/20	14 —
10	0	0,1 TA VII/5	II	1/100	14 —
11		0,1 TA VII/2	III	1/300 à 1/100	4 —
Ayant eu de l'antitoxine dans le sang avant le traitement					
4	1/50 1/20	0,2 TA VII	II	5 — 10	16
6	1/10 1/5	0,2 TA VII	II	5 — 10	16
8	1/50 1/20	0,1 TA VII	II	> 1	25

Vaccination avec mélanges surneutralisés, 1.000 doses léthales, 50 unités antitoxiques.

AGE	AVANT	APRÈS	
10 mois	0	40 jours après	0
18 mois	0	40 jours après	0
8 ans	1/100 1/50	14 jours après	1
			100

Modifiant cette méthode, Rohmer injecte 1 à 5 cc. du mélange neutralisé à 3 enfants qui avaient été préalablement sensibilisés d'après une méthode précédente, succès éclatant :

AGE	TITRE antitoxique avant	DOSES INJECTÉES				TITRE anti-toxique	DOSE du mélange sur-neutralisé	TITRE anti-toxique
11 mois	0	1er jour	4e jour	6e jour		21e jour	55e jour	103e jour
		0,1 TA VI / 5	0,1 TA VI / 2	0,1 TA VI / 2		1/600	1 cc	1/300
		Réact I	II	II		1/300		
18 mois	0	1er jour	4e jour	6e jour	10e jour	15e jour	38e jour	69e jour
		0,1 TA VI / 20	0,1 TA VI / 5	0,1 TA VI	0,2 TA VI	1/100 1/50	5/cc	1/10 1/5
		Réact. 0	I	III	II			
18 mois	0	1er jour	4e jaur	6e jour	8e jour	34e jour	64e jour	100e jour
		0,1 TA VI / 20	0,1 TA VI / 5	0,1 TA VI	0,2 TA VI	0	1 cc.	5—10
		Réact 0	I ?	I	?			

Opitz a fait quelques dosages. Avec les mélanges TA (neutres ou avec excès d'antitoxine), il constate que les mélanges contenant un excès de toxine font apparaître dans le sang plus d'anticorps que les mélanges neutres ou hyperneutralisés.

Pokkels a tout récemment publié des dosages précis après vaccination d'une part par TA (Hoechst) et d'autre part par TAF (Behring).

Pokkels.

TABLEAU I

Deux mois après l'immunisation

VALEUR DE L'IMMUNISATOIN TAF			
	NOMBRE des sérums	Moins de 2/10	2/10
Une seule injection..	16	13	2
Deux injections	20	16	5
TOTAL...	36	29	7

Après quatre mois

	Nombre des Sérums	< 0 025	< 0 05 AE	0 05 AE	0,05 AE	< 0,1 E	Environ 0,1	0,1 AE	Environ 2 10
Une injection	11		6	1	4	-	-	-	-
Deux inject..	14	1	-	1	5	1	4	1	1
TOTAL...	25	1	6	2	9	1	4	1	1

TABLEAU II

Valeur de l'immunisation par TA de Hoescht

Après un mois

	NOMBRE de sérums	<0,02	=0,02	>0,02	<0,05	0,05	>0,05
1 injection	1	1	—	—	—	—	—
2 injections	7	3	3		1	—	—
3 injections	5	—	1	1	1	1	1
TOTAL ...	13	4	4	1	2	1	1

Après trois mois

	NOMBRE des sérums	<0,05	=0,05	0,05	BEAUCOUP plus de 0,05
1 injection	—	—	—	—	—
2 injections	7	6	1	—	—
	4	2	—	1	1
TOTAL....	11	8	1	1	1

Les premiers dosages du pouvoir antitoxique du sérum chez les vaccinés par l'anatoxine furent faits par MM. Martin, Loïseau, Lafaille.

Sujets ayant une réaction de Schick négative.

Observation I

Avant vaccination 29 Décembre 1923	6 Janvier 1923 18 jours après 0,05 d'anatox.	13 Janvier 1924	18 Mars 1924
> 1/30 d'unité < 1/30	> 1 unités	> 7 unités	> 9 unités

Observation II

Avant vaccination 15 Novembre 1923	15 Décembre 1 mois après 1 cc. d'anat.	22 Décembre 1923	29 Décembre 1923	27 Janvier 1924
= 1 unité	> 15 unit.	> 15 unit. < 30 unit.	> 15 unit. < 30 unit.	> 10 < 30 = 20 unit.

Observation III

Avant la 1re vaccin. 0,05 d'anatoxine 22 Novembre 1923	Avant la 2e vacc. 1 cc. d'anatoxine 1er Déc. 1923	8 Décembre 1923	13 Décembre 1923	
> 1/30 < 1/10	> 2	> 10	> 30	
22 Décembre 1923	**29 Décembre 1923**	**13 Janvier 1924**	**27 Janvier 1924**	**25 Mars 1924**
> 50 < 60	> 40 < 60	50 unités	< 40 unit. > 50 unit.	> 20 unit < 30 unit.

Observation X

Avant vaccination 28 Janvier	5 Février huit jours après 0.05 d'anatoxine
1/10 d'unité	> 5 unités

Sujets ayant une réaction de Schick +.

Observation IV.

Avant vaccin 29 Décembre 1923	6 Janvier 1924 huit jours après 0,05 d'anatoxine	27 Janvier 1924	22 Mars 1924
$\leq$ 1/30	$\leq$ 1/30	$\leq$ 1/30	= 1/10

Le 29 mars 1924, trois mois après l'injection de 0 cc. 05 d'anatoxine, la réaction de Schick était devenue négative.

Observation V.

Avant la 1re vac. 0,01 d'anatox. 22 Nov. 1923	Avant la 2e vac (1 cent.) 1er Déc. 1923	8 Décembre 1923	15 Déc. 1923 15 jours après la 2e vaccin.	22 Décembre 1923
$\leq$ 1/30	$\leq$ 1/30	$\leq$ 1/10	$\geq$ 1/2 $\leq$ 1	$\geq$ 1/2 $\leq$ 1
29 Décembre 1923	**13 Janvier 1924**	**27 Janvier 1924**	**29 Mars 1924**	
$\geq$ 1/2 $\leq$ 1	$\geq$ 1/2 $\leq$ 1	$\geq$ 1/10 $\leq$ 1/5	$\geq$ 1/10 $\leq$ 1/5	

La réaction de Schick pratiquée le 26 février 1924 était (—).

La valeur antigène de l'anatoxine dans l'immunisation antidiphtérique mesurée par l'augmentation

du pouvoir antitoxique ressort très nettement des observations ci-dessus.

La production d'antitoxine chez les vaccinés peut être très rapide, ainsi dans l'observation I et dans l'observation X.

Observation VIII.

AVANT vac. 1-12-23	8-12-23 8 jours après 1re. anatox.	15-12-23	22 12-23	29 12-23	17-1-24	1-3-24
$<1/10$	>2	>2 <5	>1 <2	>1 <2	$>1/2$ <1	$>1/2$ <1

L'augmentation du pouvoir antitoxique est très marquée chez les vaccinés ayant une réaction de Schick négative, encore très nette chez les vaccinés ayant un Schick (+).

Au Canada, P. J. Moloney et C. J. Fraser donnent des résultats de dosages obtenus deux mois et demi après la première dose d'anatoxine.

Sur 20 individus :

14	$<1/50$
1	$1/25$
1	entre $1/25$ et $1/5$
2	$>1/10$
1	$1/5$
1	$>1/2$

Après deux injections, un mois et demi après la deuxième dose, sur quatre dosages :

3	$>1/10$
1	$1/5$

Comparaison de ces résultats.

La comparaison des différents résultats trouvés dans le dosage du pouvoir antitoxique du sérum des vaccinés, par les auteurs, est très difficile. Ces chercheurs, en effet (à l'exception de Gorter et Rohmer) ont étudié : 1° un petit nombre de cas ; 2° les sérums prélevés le sont chez des individus d'âges très différents, 3° la vaccination au moment du dosage remonte à un temps très variable ; 4° les doses employées sont peu comparables.

Tous ces auteurs ont jugé en se servant de la méthode de Römer et si de ce point de vue leurs résultats sont comparables entre eux ils ne le sont plus avec les résultats trouvés par nous.

Nous avons cependant essayé de ramener les chiffres donnés par ces chercheurs aux chiffres de base de notre travail. C'est ainsi que nous avons vu que dans le 3e tableau de Röhmer, sur les 9 enfants étudiés, âgés de plus de 18 mois :

3 avaient + 1 unité antitoxique
1 avait + 1/10 d'unité antitoxique.
1 avait + 1/30 d'unité antitoxique
4 avaient + 1/30 d'unité antitoxique.

Ramenant de la même façon les chiffres de Pokkels, Moloney et Fraser, nous avons trouvé que :

Avec TAF, Pokkels donne, après 2 mois d'immunisation :

7 sujets ayant + 1/10 d'unité antitoxique.
29 sujets ayant + 1/30 d'unité antitoxique.
Après 4 mois :
1 sujet ayant + 1/10 d'unité antitoxique.
6 sujets ayant + 1/30 d'unité antitoxique.
18 sujets ayant + 1/30 d'unité antitoxique.

Au total, sans tenir compte de la date d'immunisation :

+ 1	0
+ 1/10	12 %
+ 1/30	52 %
— 1/30	36 %

Vaccinés avec TA de Hoechst.

Tous les vaccinés ont un pouvoir antitoxique dosable variant entre 2/100 et 5/100, mais 19 sur 24 sujets étudiés ont un pouvoir inférieur à 1/30.

Moloney a étudié 20 sujets n'ayant eu qu'une dose d'anatoxine.

5 ont + 1/10 d'unité antitoxique.
1 a + 1/30 d'unité antitoxique.
14 ont — 1/30 d'unité antitoxique.

Quatre ont été étudiés après 2 injections :

3 ont + 1/10 d'unité antitoxique.
1 a + 1/30 d'unité antitoxique.

Si nous additionnons ces résultats, nous voyons que Moloney et Fraser au Canada, après vaccination par l'anatoxine, ont trouvé :

+ 1	0
+ 1/10	50 %
+ 1/30	15 %
— 1/30	35 %

Les observations de MM. Martin, Loiseau, sont peu nombreuses, et les sept cas dosés sont sept cas heureux. Tous + d'une unité et 1 de 1/10.

Nos Moyens d'Etude. — Nos Conditions d'Expérience. — Nos Résultats.

Nous nous sommes proposés de doser suivant une technique rigoureuse la teneur en antitoxine du sérum d'enfants vaccinés contre la diphtérie, par injections d'anatoxine, depuis un temps variant entre cinq ans et un an.

Notre étude a été poursuivie à l'Hôpital Maritime de Berck, grâce au bienveillant accueil de M. le Docteur Sorel, chef de service ; grâce à l'aide si précieuse de MM. Mozer, chefs de laboratoire, auxquels nous ne saurions témoigner trop de gratitude.

Ce milieu est particulièrement favorable à une pareille recherche. Les enfants font un séjour prolongé à l'hôpital, pendant lequel ils sont étudiés très complètement au point de vue clinique et biologique. Leur passé morbide est assez bien connu. Les incidents qui peuvent se présenter pendant leur séjour à l'Hôpital Maritime, comme par exemple le contact avec des sujets atteints de diphtérie, exactement notés.

A l'Hôpital Maritime, la vaccination anti-diphtérique par l'anatoxine, commencée en décembre

1925, est maintenant pratiquée d'une façon systématique à tous les enfants, par MM. M. et G. Mozer, qui ont déjà relaté les effets remarquables sur l'endémie diphtérique obtenus par cette pratique.

Pour chaque enfant, nous savons donc d'une façon précise les doses exactes d'anatoxine injectées, les dates des injections et, pour un grand nombre d'entre eux, le sens de la réaction de Schick. Grâce à ces précieuses études préalables, nos recherches pouvaient être poursuivies dans de bonnes conditions d'exactitude.

Le fait que les enfants étudiés sont de petits tuberculeux, pour la plupart, ne peut en aucune façon influencer les résultats. Tous les enfants que nous avons choisis étaient dans un état général excellent et, du reste, les observations qu'on peut faire chez eux sont exactement comparables à celles d'un certain nombre d'enfants hospitalisés pour des infections non tuberculeuses, ostéomyélite, rachitisme, etc.

*
* *

La technique préconisée et employée par M. Ramon dérive directement de la technique fondamentale d'Ehrlich. Elle apporte le maximum de précisions dans le dosage de l'antitoxine contenue dans le sang, et son seul défaut est d'exiger un grand nombre d'animaux.

On détermine la quantité de toxine diphtérique

qui correspond à 1/30 L + (1), soit, dans le cas présent, la quantité qui représente 3 doses mortelles de toxine pour un cobaye de 250 grammes. Dans des verres à expérience, dont chacun contient ce 1/30 de L+ sous le volume de 2 cc. 3, on ajoute des quantités décroissantes du sérum à doser, par exemple 1 cc., 0 cc. 33, 0 cc. 1, etc...

Après une heure de contact à la température du laboratoire, on injecte les différents mélanges sous la peau de cobayes pesant 250 grammes, et on étudie la survie des animaux. Si, par exemple, le cobaye ayant reçu le mélange de 1/30 de L+ et de 0 cc. 1 de sérum meurt en moins de quatre jours, alors que les cobayes ayant reçu respectivement les mélanges de 1/30 de L+ et 0 cc. 33 et de 1/30 de L+ et 1 cc. de sérum résistent au-delà de cinq jours, on dira que le sérum possède un pouvoir antitoxique égal ou supérieur à 1/10 d'unité d'Ehrlich, mais inférieur à une unité.

Dans une autre hypothèse, les deux cobayes ayant reçu respectivement les mélanges de 1/30 de L+ et 0 cc. 1 de sérum, et de 1/30 de L+ et 0 cc. 33 de sérum, meurent en moins de quatre jours, alors que l'animal ayant reçu le mélange de 1/30 de L+ et 1 cc. de sérum résiste plus de cinq jours, on dira que le sérum examiné a une valeur antitoxique éga-

(1) On sait que L+ est la quantité de toxine (représentant environ 100 doses mortelles pour un cobaye de 250 grammes) qui, mélangée à l'unité antitoxique étalon d'Ehrlich, amène la mort du cobaye à qui le mélange est injecté, en 96 heures.

le ou supérieure à 1/30 d'unité antitoxique d'Ehrlich, mais inférieure à 1/10 d'unité.

Nous avons pratiqué ces dosages complets avec le sérum de 105 enfants. Pour exposer les résultats que nous avons obtenus, nous examinerons :

1°) Le rapport entre la teneur du sérum en antitoxine et le sens de la réaction de Schick ;

2°) L'influence du nombre des injections d'anatoxine sur la teneur du sérum en antitoxine ;

3°) L'influence de l'âge où l'enfant a été soumis à la vaccination ;

4°) L'influence du contact avec les sujets atteints de diphtérie ;

5°) Enfin, l'influence de l'ancienneté de la vaccination qui permet de préciser la durée de l'immunité.

I°) Richesse du sérum en antitoxine et réaction de Schick.

Le dosage du pouvoir antitoxique du sérum de nos 105 enfants nous a donné les résultats suivants :

43, soit 40.9 % ont un pouvoir antitoxique supérieur à 1 unité ;

52, soit 49.2 %, ont un pouvoir antitoxique supérieur à 1/10e.

6, soit 5.7 %, ont un pouvoir antitoxique supérieur à 1/30e.

4, soit 3.8 %, ont un pouvoir antitoxique inférieur à 1/30e.

La richesse en antitoxine du sérum de ces enfants est bien mise en évidence si l'on constate que 90.1 % ont un pouvoir antitoxique supérieur à 1/10 d'unité et 96 % un pouvoir supérieur à 1/30 d'unité.

En pratiquant chez ces enfants la réaction de Schick, nous constatons que sur 105 enfants 101 ont une réaction de Schick négative et 4 une réaction de Schick positive, donc 96,2 % ont une réaction de Schick négative. Les 4 sujets qui ont une réaction de Schick positive après vaccination sont précisément ceux qui ont un pouvoir antitoxique inférieur à 1/30e.

Notre expérience confirme, contrairement à certaines observations qui ne nous paraissent pas valables, qu'une réaction de Schick négative correspond bien à une teneur du sérum en antitoxine supérieure à 1/30 d'unité.

Notre expérience montre bien, si l'on admet qu'un sujet dont la réaction de Schick est négative et dont le sérum contient plus de 1/30 d'unité antitoxique est protégé contre la diphtérie, tout au moins contre toute atteinte de diphtérie sérieuse, que la vaccination par l'anatoxine permet d'immuniser plus de 96 enfants sur 100. Cette proportion est conforme à celle qui a été précédemment établie par les différents auteurs qui ont employé l'anatoxine. Elle montre en outre que 9 sur 10 des sujets vaccinés par l'anatoxine ont un sérum dont le pouvoir antitoxique est supérieur à 1/10e d'unité, et bénéficient par conséquent d'une immunité extrêmement solide.

IIe) Influence du nombre d'injections sur la teneur du sérum en antitoxine.

Un grand nombre de sujets vaccinés en 1925 à Berck, n'ont reçu que deux injections d'anatoxine. Ces sujets sont au nombre de 37. Parmi eux on en compte :

16	dont	le	sérum	a	un	pouvoir	supérieur	à	1	unité	ou	43.24 %
19	»	»	»	»	»	»	»	»	1/10e	»	ou	51.08 %
1	»	»	»	»	»	»	»	»	1/30e	»	ou	2.8 %
1	»	»	»	»	»	»	inférieur	»	1/30e	»	ou	2.8 %

Dès le début de 1926, les enfants reçoivent trois injections. Nous avons étudié 68 enfants de cette catégorie.

Parmi ceux-ci :

Le	sérum	de	27	a	un	pouvoir	antit.	sup.	à	1	unité	soit 39.4 %
»	»	»	34	à	»	»	»	»	à	1/10e		soit 50. %
»	»	»	4	à	»	»	»	»	à	1/30e		soit 5.88 %
»	»	»	3	à	»	»	»	»	à	1/30e		soit 4.44 %

En comparant ces deux séries, on constate que les différences sont assez faibles.

Il faut examiner à part les cas de 5 enfants qui, précédemment vaccinés et revisés en 1928, avaient présenté alors une réaction de Schick restée positive. Ces enfants reçurent à ce moment de nouvelles doses d'anatoxine. Quatre enfants reçurent une 4e injection de 1 cc. 1/2 et le 5e enfant reçut toute une nouvelle série de vaccination, soit 1/2 cc., 1 cc., et 1 cc. d'anatoxine, aux intervalles habituels. Ces cinq enfants ont actuellement une réaction de

Schick négative et un pouvoir antitoxique élevé. Le sérum de deux enfants a un pouvoir supérieur a une unité et le sérum des trois autres a un pouvoir supérieur à 1/10e d'unité.

Il faut rapprocher de cette série le cas particulier de deux enfants qui reçurent au total seulement trois injections d'anatoxine, mais avec un écart pour le premier de 15 mois entre la première et la deuxième injection, et pour le second de 15 mois entre la deuxième et la troisième. Chez ces deux enfants, le sérum est très riche en antitoxine. Son pouvoir est supérieur à une unité et inférieur à trois.

Ces faits mettent en évidence d'une part l'utilité et la haute valeur d'une quatrième injection chez les enfants que la série habituelle des injections d'anatoxine n'a pu vacciner, et aussi montrent l'intérêt de longs intervalles entre deux injections. Ces remarques, qui concordent avec les résultats expérimentaux de Ramon et Glenny, doivent être rapprochées des constatations intéressantes déjà faites avec les vaccinations par le mélange toxine-antitoxine par Gorter et Ten Bokkel Huininck (Leyde) ainsi que par Rohmer (Strasbourg) et Zœller.

III°) Influence de l'âge de l'enfant au moment de la vaccination.

Nous avons groupé les sujets étudiés en trois catégories selon qu'ils ont été vaccinés entre :

3 et 6 ans
6 et 10 ans
au dessus de 10 ans.

Pour les enfants examinés avant l'âge de 6 ans :

9	ont un pouvoir antitoxique sup. à	1	unité,	soit	31 %
17	ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/10e	»	soit	58.6 %
2	ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/30e	»	soit	7 %
1	a un pouvoir antitoxique inf. à	1/30e	»	soit	3.4 %

Pour les enfants examinés entre 6 et 10 ans :

22	ont un pouvoir antitoxique sup. à	1	unité,	soit	40 %
29	ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/10e	»	soit	52 %
2	ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/30e	»	soit	3.6 %
2	ont un pouvoir antitoxique inf. à	1/30e	»	soit	3.6 %

Pour les enfants examinés après l'âge de 10 ans :

12	ont un pouvoir antitoxique sup. à	1	unité,	soit	57.1 %
7	ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/10e	»	soit	33.3 %
1	a un pouvoir antitoxique sup. à	1/30e	»	soit	4.7 %
1	a un pouvoir antitoxique inf. à	1/30e	»	soit	4.7 %

Ces tableaux montrent que les sérums riches en antitoxine sont d'autant plus fréquents que les enfants ont été vaccinés à un âge plus avancé.

La proportion des sérums dont la valeur antitoxique est supérieure à une unité est de 31 % chez les enfants vaccinés avant 6 ans. On en compte 40 % chez les enfants vaccinés entre 6 et 10 ans et 57 % chez les enfants vaccinés après l'âge de 10 ans.

Il est probable que ces différences tiennent à ce fait que le nombre des enfants chez lesquels la réaction de Schick est négative augmente avec l'âge et

que l'on obtient une teneur en antitoxine plus élevée en vaccinant des enfants chez lesquels la réaction de Schick est négative que lorsqu'on vaccine des enfants chez lesquels la réaction de Schick est positive.

On voit aussi que dans ces trois séries d'enfants d'âge variable on note le même petit nombre d'enfants réfractaires à l'immunisation.

IV°) Influence du contact des sujets atteints de diphtérie.

On pourrait se demander si le contact avec des sujets atteints de diphtérie ne renforcerait pas l'immunité des enfants vaccinés, et ne pourrait pas se traduire par une augmentation de la teneur du sérum en antitoxine. Aussi, avons-nous recherché soigneusement ces contacts chez les différents sujets qui ont fait l'objet de notre étude.

Nous avons relevé 47 enfants qui ont été, depuis leur vaccination, en contact certain avec des malades atteints de diphtérie. Pour plusieurs de ces sujets, ces contacts se sont reproduits 5 ou 6 fois pendant la durée de leur séjour à l'Hôpital Maritime de Berck.

18 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1	unité,	soit	38.2	%
25 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/10e	»	soit	53.2	%
3 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/30e	»	soit	6.3	%
1 a un pouvoir antitoxique inf. à	1/30e	»	soit	2.1	%

Par contre, chez 58 enfants, on ne retrouve pas

de contact avec des sujets atteints de diphtérie. Parmi ceux-ci :

25	ont un pouvoir antitoxique sup. à	1	unité,	soit	43.1 %
28	ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/10e	»	soit	48.3 %
2	ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/30e	»	soit	3.4 %
3	ont un pouvoir antitoxique inf. à	1/30e	»	soit	5.1 %

On pourrait déduire de cette étude que le contact avec un sujet atteint de diphtérie ne modifie pas chez l'enfant vacciné la teneur de son sérum en antitoxine. Mais, en réalité, la connaissance de certains contacts avec des sujets atteints de diphtérie a pu nous échapper et, d'autre part, les bacilles diphtériques ont diffusé autour des malades et sans doute végété chez des sujets sains porteurs de germes, parmi les malades et les infirmières de l'Hôpital Maritime. Il est donc difficile de tirer une conclusion formelle de notre étude à ce point de vue.

V°) Influence de l'ancienneté de la vaccination sur la teneur actuelle du sérum antitoxine.

Parmi les enfants que nous avons étudiés, 39 ont été vaccinés en 1925, c'est-à-dire depuis plus de 4 ans, 18 ont été vaccinés en 1926, c'est-à-dire depuis plus de 3 ans, 26 ont été vaccinés en 1927, c'est-à-dire depuis plus de 3 ans, 12 ont été vaccinés en 1928, c'est-à-dire depuis plus d'un an.

La teneur en antitoxine du sérum des enfants appartenant à ces quatre catégories fournit les résultats suivants :

Plus de 4 ans :

17 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1	unité,	soit	43.85 %
20 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/10e	»	soit	51.5 %
1 a un pouvoir antitoxique sup. à	1/30e	»	soit	2.5 %
1 a un pouvoir antitoxique inf. à	1/30e	»	soit	2.5 %

Plus de 3 ans :

5 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1	unité,	soit	27.7 %
10 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/10e	»	soit	66.66 %
1 a un pouvoir antitoxique sup. à	1/30e	»	soit	5.55 %
0 a un pouvoir antitoxique inf. à	1/30e	»		

Plus de 2 ans :

12 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1	unité,	soit	33.33 %
20 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/10e	»	soit	55.5 %
2 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/30e	»	soit	7.1 %
2 ont un pouvoir antitoxique inf. à	1/30e	»	soit	7.1 %

Plus de 1 an :

8 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1	unité,	soit	56.66 %
2 ont un pouvoir antitoxique sup. à	1/10e	»	soit	16.6 %
1 a un pouvoir antitoxique sup. à	1/30e	»	soit	8.3 %
1 a un pouvoir antitoxique inf. à	1/30e	»	soit	8.2 %

On peut résumer ce tableau en disant que même chez les vaccinés, depuis plus de 4 ans, on peut observer un tout petit nombre de sujets (2,5 %) qui n'ont pas encore d'immunité protectrice. En second lieu, si l'on considère les sujets qui ont un sérum riche en antitoxine (pouvoir antitoxique supérieur à 1/10e d'unité), on voit que ceux-ci sont dans la proportion de 95 % chez les enfants vaccinés depuis plus de quatre ans, de 95 % chez les enfants vaccinés depuis plus de 3 ans, de 89 % chez les enfants

vaccinés depuis plus de 2 ans et de 82 % chez les enfants vaccinés depuis plus d'un an.

Ce pourcentage montre de la façon la plus nette que la richesse en antitoxine ne diminue pas avec les années et est un argument solide en faveur de la persistance sans affaiblissement de l'immunité obtenue à l'aide d'une vaccination par l'anatoxine.

*
* *

Nous avons déjà vu les écueils rencontrés lorsqu'il s'est agi de comparer les différents résultats trouvés par les auteurs dans la recherche du pouvoir antitoxique du sérum des vaccinés. Les mêmes difficultés s'élèvent quand il s'agit de comparer nos résultats aux leurs augmentées encore du fait que notre méthode de dosage ne fut jusqu'à présent employée par personne.

Malgré ces faits, nous avons essayé de résumer dans le tableau suivant les divers résultats obtenus :

COMPARAISON DES RÉSULTATS

	Rohmer TA Behring	Pokkels TAF Behring	Pokkels TA Hoescht	Moloney anatoxine Anatoxine	Martin Loiseau Lafaille 2 injections	Nos résultats
+ 1	33.33 °/₀	0	0	0	97 °/₀	40.9 °/₀
+ 1/10	11.1 °/₀	12 °/₀	0	50 °/₀	0	49.2 °/₀
+ 1/30	11.1 °/₀	52 °/₀	20.83 °/₀	15 °/₀	3 °/₀	5.7 °/₀
— 1/30	44.4 °/₀	36 °/₀	79.16 °/₀	35 °/₀	—	3.8 °/₀

Ce tableau comparant des pourcentages a été établi, malgré le petit nombre des expériences des auteurs, simplement pour faciliter la comparaison.

De cette étude comparative, il résulte que la teneur en antitoxine du sérum des vaccinés, tant par TAF et surtout par TA, est beaucoup moins riche en antitoxine que le sérum des vaccinés par l'anatoxine de Ramon.

Tableau I — **Enfants vaccinés pendant l'année 1925.**

NOMS	AGE AU MOMENT de la vaccination	NOMBRE des injections	DATES des INJECTIONS et DOSES	SCHICK AVANT	SCHICK APRÈS	DATE DE LA RÉACTION de SCHICK	POUVOIR antitoxique	CUTI	W	ANTÉCÉDENTS de DIPHTÉRIE	AUTRES MALADIES contagieuses dans LES ANTÉCÉDENTS	CONTACT avec DES DIPHTÉRIQUES
Dup. Odette.....	6	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	(—) (—)	10 3-28 3-8-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0		Rougeole.	12 Nov. 29, Oct. 29, Déc. 25, Oct 27.
Dap. Alice	6	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	(—) (—)	2-3-28 3-8-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0		Rougeole 1923. Coqueluche 24	Mai 29, Oct. 29, Déc. 26, Oct. 27.
Big. René.....	9	2	30-12-25 : 1/2 cc. 10-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 3-8-29	≥ 1 ≤ 10	+	0	Enfants assistés		
Dub. Henri	9	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 3-8-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0		Rougeole 1924. Coqueluche 26.	Sept. 1926
Ch. Roger.....	9	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	(—) (—)	3-3-28 3-8-29	≥ 10	+	0	Croup avant l'âge de 5 ans.		
Ca. Charlotte ...	3	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	2-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0		Rougeole 1925.	
Alex. Paulette...	8	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	28-2-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0		Rougeole.	
Risch. Georgette.	4	2	30-12-25 : 1/2 cc. 16-1-26 : 1	?	(—) (—)	10-3-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0		Coqueluche. Rougeole.	
Car. Armand....	9	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	F. R. +	27-2-28 2 sept. 29	< 1/30	+	0		Oreillons 1923 Varicelle 1924	
Gent. Fernand...	8	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	+	0			
Zimm. Georges..	4	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—)	2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0	Dipht. occul. en 23, sérum.	Coqueluche.	Nov. 26, Janv. 27, Fév. 27, Mars 27 Mai 27.
Co. René.....	6	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0	Diptérie en Sep. 1923, sérum.	Rougeole.	Décembre 1926.
No. Robert.....	5	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	(—) (—)	2-3-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0			
Hab. Gaston.....	6	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	+	(—) (—)	19-7-27 9-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0		Rougeole.	Décembre 1926. Novembre 1927.
Pin. Henri.....	5	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	(—) (—)	1-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0			
Plich. Henri.....	7	3	23-12-25 : 1/2 cc. 13-1-26 : 1 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3 28 10-11-29	≥ 1 ≤ 3	+	0		Rougeole. Coqueluche.	Septembpe 1926. Octobre 1927.
Des. Paul.....	5	2	12-12-25 : 1/2 cc. 1-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	≥ 1 ≤ 3	+	0	Angine dipht. en Août 1925.	Rougeole.	
Fouc. Gaston....	5	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	(—) (—)	3-3-28 10-11-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0		Rougeole.	

			20-1-26 : 1		(—)	10-11-29						
Sap. Charles	11	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	≫ 1/10	+ +	0		Coqueluche. Rougeole.	
Boy. Raymond..	10	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	≫ 1/10	+	0		Coqueluche. Rougeole. Scarlatine.	Décembre 1926. Novembre 1927.
May. André	6	3	15-12-25 : 1/2 cc. 4-1-26 : 1 13-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	≫ 1/10	+ +	0			Janvier 1926.
Col. Maxime....	5	3	15-12-25 : 1/2 cc. 4-1-26 : 1 13-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11 29	≫ 1/10	+	0	Diphtérie en Nov. 25, sérum.	Rougeole. Coqueluche.	
Del. Victor	5	3	10-12-25 : 1/2 cc. 31-12-25 : 1 8-1-26 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 10-11-29	≫ 1 ≪ 3				Rougeole. Coqueluche.	Janvier 1926. Juin 1927.
Lit. Paul	4	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	≫ 1 ≪ 3	+ +	0		Varicelle. Coqueluche.	Décembre 1926. Novembre 1927.
Trif. Marcel	6	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1	?	(—) (—)	10-3-28 10-11-29	≫ 1 ≪ 3	+	0		Rougeole.	Décembre 1926. Octobre 1927.
Rev. Lucien.....	4	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	(—)	(—) (—)	20-2-28 10 11-29	≫ 1 ≪ 3	+	0		Coqueluche.	
Risp. Robert	4	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	7-3-28 10-11-29	≫ 1/10 ≪ 1	+ +	0			Septembre 1926.
Mont. Pierre.....	4	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	3-3-28 10-11-29	≫ 3	0	0		Rougeole. Coqueluche.	
Kél. Roger	6	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 10-11-29	≫ 1 ≪ 3	+	0		Coqueluche.	Janv. 27, Fév. 27, Mars 27, Mai 27.
Loy. Jean	4	2	30-12-25 : 1/2 cc 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	≫ 1/10 ≪ 1	+ +	0		Coqueluche. Rougeole.	Juin 1927.
Rab. Raymond ..	5	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 10-11-29	≫ 1/10	+ +	0		Roug., Coquel., Varicelle.	
Ter. Emile	5	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	≫ 3	+ +	0		Rougeole.	Juin 1927. Mai 1929.
Bouis. Claude ...	4	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	25-2-28 10-11-29	≫ 1/10 ≪ 1	+ +	0	Dipht nasale en Déc. 25, sérum.	Coqueluche. Rougeole.	
Ryb. Maurice....	7	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	29-2 28 10-11-29	≫ 1/10 ≪ 1	+ +	0		Coqueluche.	Décembre 1926. Octobre 1927.
Por. Georges ...	5	2	29-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	≫ 1/10 ≪ 1	+ +	0	Diphtérie avant vaccination.	Coqueluche. Scarlatine.	
Pro. Jacques	5	2	30-12 25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 10-11-29	≪ 1/10	+ +	0		Coqueluche Rougeole.	Octobre 1927.
Bur	9	2	30-12 25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	F.R. (—)	2-3-28 10-11-29	≫ 3	+	0			Décembre 1926.
Point. Germaine.	10	2	30-12-25 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	2-3-28 10-11-28	≫ 3	+ +	0		Rougeole. Coqueluche.	Janv. 26, Déc, 26, Mai 29.

≫ ≪ = plus grand que.
≪ = plus petit que.
≈ = juste.
≫≫ = beaucoup plus que.
Cuti = cuti réaction à la tuberculose.
W = Wassermann.

Tableau II. — **Enfants vaccinés pendant l'annés 1926.**

NOMS	AGE AU MOMENT de la vaccination	NOMBRE d'injections	DATES DES INJECTIONS et DOSES	SCHICK AVANT	SCHICK APRÈS	DATES des RÉACTIONS de Schick	POUVOIR anti-toxique	CUTI	W	ANTÉCÉDENTS de DIPHTÉRIE	MALADIES CONTAGIEUSES	CONTACTS avec DES DIPHTÉRIQUES
And. Camille....	8	3	21-6-26 : 1/2 cc. 12-7-26 : 1 19-7-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 3-8-29	≥ 1 ≤ 10	+	0		Rougeole, varicelle.	
Her. Christiane..	3	3	21-6-26 : 1/2 cc. 12-7-26 : 1 29-7-26 : 1	?	(—) (—)	10-3-28 3-8-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0			Décembre 1926, Octobre 1927.
Jau. Marcel.....	9	3	13-8-26 : 1/2 cc. 2-9-26 : 1 11-9-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0		Rougeole.	
Dou. Fernande..	10	3	20-1-26 : 1/2 cc. 10-2-26 : 1 19-2-26 : 1	?	(—) (—)	2-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0		Rougeole, coqueluche, scarlatine.	
Lap. Gilberte....	6	3	16-7-26 : 1/2 cc. 6-8-26 : 1 15-8-26 : 1	?	(—) (—)	2-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0	A reçu du sérum à l'âge de 3 mois.	Varicelle, rubéole.	
Boq. Robert.....	7	3	16-7-26 : 1/2 cc. 6-8-26 : 1 15-8-26 : 1	?	(—) (—)	27-2-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0		Rougeole, varicelle.	
Wulf. André.....	7	3	21-5-26 : 1/2 cc.	?	(—)	7-3-28	≥ 1/10	+ +	0		Coqueluche, rougeole.	

			12-6-26 : 1 24-6 26 : 1		(—)	2-9-29	≤ 1					
Heu. Marcel.....	7	2	4-1-26 : 1/2 cc. 20-1-26 : 1	?	(—) (—)	19-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	+		Coqueluche.	Décembre 1926.
Gal.....	6	3	21-5-26 : 1/2 cc. 12 6 26 : 1 7-7-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	+	0	Diphtérie en Février 1926.	Rougeole, varicelle, scarlatine.	
Lev. René.....	5	2	19-2-26 : 1/2 cc. 12-2-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	++	0		Rougeole.	
Ser. Maurice....	5	3	25-11-26 : 1/2 cc 10-12-26 : 1 25-12-26 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 10-11-29	≥ 1/10	+	0			
Neb. Jean.....	8	3	13-8-26 : 1/2 cc. 2 9-26 : 1 11-9-26 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 10-11-29	> 3	++	0		Rougeole, scarlatine.	Mars 27 ; Mai 27. Oct. 27 ; Nov. 27.
Vit. Armand.....	5	3	18-12-26 : 1/2 cc. 3-1-27 : 1 18-1-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	≥ 1 ≤ 3	(—)	0		Coqueluche.	Sept 27, Jan. 27, Mai 27.
Teing. Bernard..	6	3	18-12-26 : 1/2 cc. 13 1-27 : 1 20-1-27 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 10-11-29	≥ 1 ≤ 3				Rougeole.	Mai 19 7.
Rob. Louis.....	7	3	16-7-26 : 1/2 cc. 6-8-26 : 1 14-8-26 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	≥ 1/10	+	+		Rougeole.	Sept. 26, Juin 27, Oct. 27, Nov. 27.
Ray. Robert.....	4	3	18-12-26 : 1/2 cc. 12-1-27 : 1 21-1-27 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 10-11-29	> 1/10	+	0		Rougeole, coqueluche.	
Foll. Charles...	7	3	20-1-26 : 1/2 cc. 10-2-26 : 1 19-2-26 : 1	?	(—) (—)	29-3-28 10-11-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0		Rougeole.	
Marc Suzanne...	9	3	21-5-26 : 1/2 cc. 12-6 26 : 1 27-6-26 : 1	?	(—) (—)	10-3-28 10-11-29	≥ 1/10	(—)	?			Mai 1929.

Tableau III. — **Enfants vaccinés pendant l'année 1927.**

NOMS	AGE AU MOMENT de la vaccination	NOMBRE des injections	DATES des INJECTIONS et DOSES	SCHICK AVANT	SCHICK APRÈS	DATES des RÉACTIONS de Schick	POUVOIR anti-toxique	CUTI	W	ANTÉCÉDENTS de DIPHTÉRIE	ANTÉCÉDENTS de MALADIES infectieuses	CONTACT avec DES DIPHTÉRIQUES
Bin. René	7	3	12-8-27 : 1/2 cc. 5-9-27 : 1 12-9-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 3-8-29	≥ 1 ≤ 10	+	0	Diphtérie en Juillet 1926.	Coqueluche.	
Dam. René	9	3	17-2-27 : 1/2 cc. 9-3-27 : 1 16-3-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 3-8-29	≥ 1 ≤ 10	+	+			Mai 1929.
Metrail. André	5	3	28-11-27 : 1/2 cc 16-12-27 : 1 31-12-27 : 1	?	(—)	3-8-29	≥ 1/10 ≤ 1	—	+		Coqueluche. Rougeole. Rubéole.	Mai 29, Octobre 29, Janvier 28.
Jol. André	7	3	14-9-27 : 1/2 cc. 7-10-27 : 1 13-10-27 : 1	?	(—) (—)	8-3-28 3-8-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0		Rougeole. Coqueluche.	Octobre 1929.
Pra. Antoine	5	3	24-10-27 : 1/2 cc 12-11-27 : 1 29-11-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 3-8-29	≥ 1/10 ≤ 1	—	0	Angine diphtérique avant la vaccination.	Rougeole.	
Rem. Jean	10	3	28-11-27 : 1/2 cc. 16-12-27 : 1 31-12-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 3-8-29	≥ 1 ≤ 10	+	0	Diphtérie avant la vaccination.	Varicelle. Rougeole. Coqueluche.	Janvier 1928.
Sal. Roger	14	3	16-7-27 : 1/2 cc. 12-7-27 : 1 19-7-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 3-8-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0		? ?	
Vag. Lucie	10	3	22-5-27 : 1/2 cc. 13-6-27 : 1 22-6-27 : 1	?	(—) (—)	2-3-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	+	0		Scarlatine.	
Dub. Simone	9	3	12-8-27 : 1/2 cc. 5-9-27 : 1 12-9-27 : 1	?	(—) (—)	2-3-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	+	0		Rougeole.	
Vaut. Renée	7	3	17-2-27 : 1/2 cc. 9-3-27 : 1 16-3-27 : 1	?	(—) (—)	2-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0		Rougeole.	
Ger. Jean	9	3	8-7-27 : 1/2 cc. 29-7-27 : 1 8-8-27 : 1	?	(—) (—)	2-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0		Rougeole. Coqueluche.	
Vaut. Albert	12	3	17-3-27 : 1/2 cc. 27-3-27 : 1 13-4-27 : 1	?	(—) (—)	29-3-28 2-9-29	≥ 1/30 ≤ 1/10	+ +	0		Rougeole. Coqueluche.	
Henn. Georges	7	3	14-4-27 : 1/2 cc. 4-5-27 : 1 11-5-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	+	+		Rougeole.	
Gri. Etienne	14	3	8-7-27 : 1/2 cc. 29-7-27 : 1 8-8-27 : 1	?	(—) (—)	25-3-28 2-9-28	≥ 1/10 ≤ 1	?	0		?	
Lad. René	7	3	19-5-27 : 1/2 cc. 13-6-27 : 1 29-6-27 : 1	?	(—) (—)	3-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0		Rougeole.	
Hug. Georges	8	3	28-11-27 : 1/2 cc. 16-12-27 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0	24 Septemb. 27. 20 000 unités.	Rougeole. Coqueluche.	Janvier 1928.

Laur. Roland....	7	3	14-4-27 : 1/2 cc. 4-5-27 : 1 11-5-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0	Rougeole. Coqueluche.	
Watt. Henri	5	3	16-6-27 : 1/2 cc. 11-7-27 : 1 1-7-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0	Rougeole.	
Bou. Pierre.....	6	3	8-7-27 : 1/2 cc 31-7-27 : 1 8-8-27 : 1	?	(—) (—)	9-2-28 10-11-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0	Varicelle. Coqueluche. Rougeole.	
Goual. Maurice..	5	3	20-11-27 : 1/2 cc. 16-12-27 : 1 31-12-27 : 1	?	(—) +	25-2-28 10-11-29	< 1/30 (2 dosages)	+	0		
Schin. Jean	7	3	24-10-27 : 1/2 cc. 17-11-27 : 1 29-11-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	> 3	(—)	0	Coqueluche.	
Porch. Marcel...	12	3	28-11-27 : 1/2 cc. 12-12-27 : 1 27-12-27 : 1	?	F. R. (—)	29-2-28 10-11-29	≤ 1/10	+	0		26 Janvier 1928.
Gif. René.....	6	3	14-9-27 : 1/2 cc. 7-10-27 : 1 15-10-27 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 10-11-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0	Rougeole. Scarlatine.	
Delau. Henri....	12	3	14-9-27 : 1/2 cc. 7-10-27 : 1 20-10-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	> 3	+	0		Novembre 1927.
Mer. Edmond....	8	3	12-1-27 : 1/2 cc. 2-2-27 : 1 17-2-27 : 1	?	(—) (—)	2-3-28 10-11-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0		Mars 27, Août 27, Mai 28.
Jedi. David.....	7	3	17-3-27 : 1/2 cc. 6-4-27 : 1 13-4-27 : 1	?	(—) (—)	3-3-28 10-11-29	≥ 1/10	+	0	Rougeole.	Mars 27, Novembre 27.
Seuv. Bernard...	6	3	8-7-27 : 1/2 cc. 29-7-27 : 1 7-8-27 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 10-11-29	≥ 1/10 ≤ 1	+	0	Rougeole. Coqueluche. Varicelle.	
Court. Paul.....	8	3	28-11-27 : 1/2 cc. 16-12-27 : 1 30-12-27 : 1	?	(—) (—)	29-3-28 10-11-29	> 3	+	0		
Bœu. Albert.....	12	3	12-8-27 : 1/2 cc. 5-9-27 : 1 20-9-27 : 1	?	(—) (—)	29-3-28 10-11-29	1	+ +	0	Varicelle. Coqueluche. Rougeole.	Octobre 1927.
Desm. Albert ...	6	3	14-9-27 : 1/2 cc. 1-10-27 : 1 19-10-27 : 1	?	(—) (—)	29-2-28 10-11-29	≥ 1/10 ≤ 1	(—)	0	Rougeole. Coqueluche. Varicelle.	
Gol. André.....	7	3	14-9-27 : 1/2 cc. 7-10-27 : 1 15-10-27 : 1	?	(—) (—)	9-3-28 10-11-29	≥ 1/10	+	+	Rougeole. Coqueluche.	Novembre 1927.
Lart. Raymonde.	14	3	5-9-27 : 1/2 cc. 12-9-27 : 1 30-9-27 : 1	?	(—) (—)	10-3-28 10-11-29	≥ 1/10	+ +	0		Octobre 27, Mai 29.
Thi. Huguette...	8	3	24-10-27 : 1/2 cc. 8-11-27 : 1 22-11-27 : 1	?	(—) (—)	10-3-28 10-11-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0		Mai 1929.
Goss. Madeleine.	8	3	22-5-27 : 1/2 cc. 13-6-27 : 1 22-6-27 : 1		F. R. (—)	10-3-28 10-11-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0	Rougeole. Varicelle.	Mai 1929.
Ges. Fernande ..	13	3	28-11-27 : 1/2 cc. 16-12-27 : 1 31-12-27 : 1	?	(—) +	10-3-28 10-11-29	< 1/30 (2 dosages)	+	0		Janvier 1928.
Berth. Paulette..	13	3	14-4-27 : 1/2 cc. 4-5-27 : 1 12-5-27 : 1	?	F. R. (—)	2-3-28 10-11-29	≥ 3	+ +	0		Juin 1928.

Tableau IV. — Enfants vaccinés en 1928

NOMS	AGE AU MOMENT de la vaccination	NOMBRE d'injections	DATES des INJECTIONS et DOSES	SCHICK AVANT	SCHICK APRÈS	DATES DE LA RÉACTION de SCHICK	POUVOIR antitoxique	Cuti	W	ANTÉCÉDENTS de DIPHTÉRIE	ANTÉCÉDENTS maladies INFECTIEUSES	CONTACT avec DES DIPHTÉRIQUES
Hug. Charles ...	8	3	29-4-28 : 1/2 cc. 16-5-28 : 1 31-5-28 : 1	+ +	(—)	28-4-28 3-8-29	≥ 1/10 ≤ 1	+ +	0	Diphtérie en Mars 1917.	Varicelle.	
Nor. Maurice....	10	3	13-8-28 : 1/2 cc. 3-9-28 : 1 14-9-28 : 1	?	(—)	3-8-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0			
Yvo. François .	11	13	29-4-28 : 1/2 cc. 16-5-28 : 1 3-6-28 : 1	?	(—)	3-8-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0		Rougeole. Coqueluche.	
Aqu. René.....	11	3	20-1-28 : 1/2 cc. 11-1-28 : 1 23-1-28 : 1	?	(—) (—)	10-3-28 3-8-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0			
Pero Geneviève.	5	3	19-3-28 : 1/2 cc. 12-4-28 : 1 20-4-28 : 1	+	(—)	19-3-28 2-9-29	≥ 1/10 ≤ 1					
Di. Ma.....	13	3	19-3-28 : 1/2 cc. 9-4-28 : 1 20-4-28 : 1	(—)	(—)	9-3-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0		Rougeole.	
Cont. Lucien ..	8	3	20-1-28 : 1/2 cc. 11-2-28 : 1 23-2-28 : 1		F.R +	10-3-28 2 sept. 29	≤ 1/30				Coqueluche.	
Flam. Louis	8	3	19-3-28 : 1/2 cc 12-4-28 : 1 20-4-28 : 1	(—)	(—)	9-3-28 2-9-29	≥ 10				Rougeole. Coqueluche.	
Tho. Georges....	12	3	20-7-28 : 1/2 cc. 2-8-28 : 1 16-8-28 : 1 1/2		(—)	-9-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0	Diphtérie en 1925.	Coqueluche. Rougeole.	
Hab. Maurice....	7	3	20-2-28 : 1/2 cc. 11-8-28 : 1 18-8-28 : 1 1/2	(—)	(—)	2-7-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	+ +	0	Diphtérie en 1925.		
Auto. Jean	11	3	8-6-28 : 1 1/2	+	(—) (—)	9-3-28 8-7-28 2-9-29	≥ 1 ≤ 10	?	?		Rougeole. Coqueluche.	Janvier 1928.
Thibau. Odette .	8	3	21-12-28 : 1/2 cc. 11-1-29 : 1 24-1-29 : 1 1/2	(—)	( )	27-8-28 2-9-29	≥ 1/30 ≤ 1/10	+	?		Coqueluche. Rougeole.	

Tableau V. — Enfants vaccinés avec plus de trois injections, ou vaccinés de façon atypique.

NOMS	AGE AU MOMENT de la vaccination	NOMBRE d'injections	DATES des INJECTIONS et DOSES	SCHICK AVANT	SCHICK APRÈS	DATES DES RÉACTIONS de SCHICK	POUVOIR antitoxique	Cuti	W	ANTÉCÉDENTS DIPHTÉRIQUES	MALADIES INFECTIEUSES	CONTACT avec DIPHTÉRIQUES
Treg. Albert.....	10	3	2-1-26 : 1/2 cc. 22-1-26 : 1 29-1-26 : 1		+ +	29-3-28		+	0	Diphtérie avant vaccination.	Rougeole.	
		3	9-4-28 : 1/2 cc. 19-5-28 : 1 27-7-28 : 1		(−)	10-11-29	> 3					
Brech. Roger.....	11	3	14-9-27 : 1/2 cc. 7-10-27 : 1 15-10-27 : 1		+	9-3-28						Mars 1927. Mai 1929. Octobre 1929.
		1	8-5-28 : 1 1/2		(−)	10-11-29	> 3	++	0		Rougeole.	Novembre 1927.
Lou. Roger.....	3	3	28-11-27 : 1/2 cc. 16-12-27 : 1 31-12-27 : 1		+	29-2-28						
		1	8-5-28 : 1 1/2		(−)	20-6-28	$> \frac{1}{10} < 1$					
Picq. Fernand...	9	3	8-7-27 : 1/2 cc. 29-7-27 : 1 6-8-27 : 1		+	2-3-28					Rougeole. Coqueluche.	Octobre 1927.
		1	3-3-28 : 1 1/2		(−) (−)	12-3-28 10-11-29						
Montuel. Loetitia	10	3	17-2-27 : 1/2 cc. 9-3-27 : 1 16-3-27 : 1		+	28-2-28		++	0		Coqueluche.	Mai 1927. Mai 1929.
		1	8-6-28 : 1 1/2		(−) (−)	10-7-28 10-11-29	> 1/10 < 1					
Cretin. Liliane...	11	1	1-6-27 : 1/2					++	0		Rougeole. Coqueluche. Varicelle. Oreillons.	
		2	4-9-28 : 1/2 11-10-28 : 1		F R. (−)	9-3-28 10-11-29	> > 1/10					
El. Jean.	4	2	30-12-25 : 1/2 cc. 15-1-26 : 1								Coqueluche.	Juin 1927.
		1	14-4-27 : 1 1/2		(−) (−)	9-3-28 10-11-29	> 1 < 3	++	0			

Conclusions

(I) On contrôle en général la vaccination antidiphtérique à l'aide :

Des données fournies par la clinique ;
Des notions épidémiologiques ;
De la réaction de Schick.

(II) Mais, pour bien connaître les effets de la vaccination antidiphtérique, il y a intérêt à doser l'antitoxine contenue dans le sérum des vaccinés. Ce sont les résultats de cette étude faite par M. G. Ramon et M. Robert Debré, à laquelle nous avons collaboré, que nous exposons dans ce travail.

(III). Notre expérience a porté sur 105 enfants hospitalisés à l'hôpital Maritime de Berck dans le service de M. Sorel, et vaccinés par MM. M. et G. Mozer.

(IV). La technique de dosege employée est la technique préconisée et employée par M. Ramon. C'est une méthode de haute valeur, très précise, qui dérive directement de la méthode d'Ehrlich et qui consiste à éprouver la résistance du cobaye à l'ino-

cclation d'une quantité de toxine connue, et plus ou moins neutralisée *in vitro* par le sérum à étudier.

(V). *Résultats :*

Nos résultats confirment cette notion qu'une réaction de Schick négative n'existe que chez les individus dans le sérum desquels on trouve au moins 1/30e d'unité antitoxique.

(VI). Cette étude du pouvoir antitoxique du sérum fournit une mesure quantitative de l'immunité, nos dosages montrent que chez les enfants convenablement vaccinés avec l'anatoxine de Ramon, 9 sur 10 ont une forte immunité (pouvoir antitoxique du sérum supérieur à 1/10 d'unité antitoxique).

(VII). Influence du nombre des injections :

Dans les cas étudiés, nous n'avons pu mettre en évidence de différences appréciables dans la teneur en antitoxine du sérum suivant que les enfants ont reçu deux ou trois injections, mais en vérité ceux de nos sujets qui ont reçu deux injections ont été vaccinés en 1925, et il n'est pas impossible que leur immunité ait spontanément augmenté depuis cette date.

(VIII). La durée de l'immunité.

L'immunité développée par l'injection d'anatoxine n'a pas fléchi depuis quatre ans chez les sujets que nous avons étudiés.

(IX). La comparaison entre nos résultats et les quelques essais de même ordre poursuivis en Fran-

ce et à l'étranger chez les enfants ayant subi l'injection de différents vaccins est très difficile à établir, les conditions de recherches, les méthodes employées sont trop différentes ; néanmoins, on peut affirmer que la teneur en unités antitoxiques du sérum des vaccinés par l'anatoxine de Ramon est beaucoup plus forte que celle des sujets vaccinés par les autres méthodes.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président,*

ROGER. CH. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

Notes Bibliographiques

On trouvera la bibliographie de la question de la vaccination antidiphtérique dans :

G. Ramon. — Annales de l'Institut Pasteur, septembre 1928.

L. Van Boeckel. — Société des Nations, 15 février 1924.

R. Debré et G. Ramon. — A propos de la diphtérie chez les vaccinés. — Bulletins de la Société de Pédiatrie de Paris, novembre 1929.

G. F. et Gladys Henri Dick. — Valeur comparée de l'anatoxine et des mélanges T. A. — The journal of the medical Association, juillet 1929.

Lereboullet et Gournay. — Diphtérie chez les vaccinés. — Paris-Médical, décembre 1929.

Lesné et C. Launay. — La diphtérie chez les vaccinés. — Bulletins de la Société de pédiatrie de Paris, novembre 1929.

Martin, Loiseau, Lafaille. — Annales de l'Institut Pasteur, septembre 1928.

Martin, Loiseau, Lafaille. — Quatre ans d'immunisation antidiphtérique à l'école primaire départementale de Vitry. — Bulletin de l'Académie de Médecine, séance du 19 novembre 1929.

Moloney, D. T. Fraser et Mlle C. J. Fraser. — Immunisation contre la diphtérie au moyen de l'anatoxine. — Annales de l'Institut Pasteur, janvier 1929.

Moloney et C. J. Fraser. — Studies from the Connaught Laboratories Université of Toronto.

M. Moser, G. Moser et E. Cofino. — Trois années de pratique de vaccination par l'anatoxine diphtérique à l'hôpital maritime de Berck. — Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris, séance du 19 octobre 1928.

M. Moser et G. Moser. — Quatre années de vaccination par l'anatoxine diphtérique à l'hôpital maritime de Berck. — Presse médicale, n° 95, du 27 novembre 1929.

Pokkels. — Deutch Med. Woch., 1929.

Seligman. — Deutch Med. Woch., 1929.

J. G. Titz-Gérald. — Studies from the Connaught Laboratoiries Universite of Toronto.

Van Boekel. — Annales Institut Pasteur, 1928.

Weinfeld et Cooperstock. — American Journal of Diseases of Children, juillet 1929.

Weill-Hallé et Gorostidi. — La diphtérie chez les vaccinés. — Bulletins de la Société de Pédiatrie, octobre 1929.

Weill-Hallé, Delthil et Me Papaioannou. — Diphtérie maligne chez un enfant vacciné. — Bulletins de la Société de pédiatrie, novembre 1929.

Table des Matières

Pages

I. Historique 11

II. Moyens de vaccinations actuellement employés..... 14

III. Contrôle de la vaccination, moyens employés..... 21

IV. Immunité 33

V. Résultats fournis par les divers modes de vaccination 37

VI. Nos moyens d'étude, nos conditions d'expérience, nos résultats 63

VII. Observations 76

VIII. Conclusions 77

IX. Notes bibliographiques 81

Limoges, Imprim rie Commerciale PERRETTE